VINGTIÈME ANNÉE 1927 N° 7.

BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 13 JUILLET 1927

PRÉSIDENCE DE M. MESNIL, PRÉSIDENT

Nécrologie

L. TARASSÉVITCH (1868-1927).

Le PRÉSIDENT. — Encore un deuil pour notre Société ! Le professeur TARASSÉVITCH a succombé à Dresde, le mois dernier, à l'âge de 59 ans. Il prit d'abord ses diplômes à la Faculté des Sciences d'Odessa où il resta jusqu'en 1891 ; en 1897, il était docteur en Médecine.

TARASSÉVITCH a été successivement professeur à Kiew, Odessa et Moscou. Il fit d'assez longs séjours en France ; c'est à l'Institut Pasteur qu'il exécuta son important travail sur les hémolysines cellulaires. Il publia en russe, avant la guerre, des traités de Microbiologie et de Pathologie générale.

Pendant la guerre, le professeur TARASSÉVITCH eut la charge générale de l'Hygiène et nous le vîmes en France en mission des zemstvos. Depuis 1918, il était président du Comité consultatif d'hygiène auprès du Commissariat de la Santé publique de l'U. R. S. S. et directeur de l'Institut Pasteur de Moscou.

Profondément dévoué à son pays et soucieux de son avenir, TARASSÉVITCH a toujours pensé qu'il devait tout lui sacrifier. Aussi, dès l'avènement du nouveau régime, offrit-il ses services, convaincu que, dans toute période révolutionnaire, l'hygiène a particulièrement besoin d'être surveillée. Les événements lui donnèrent malheureusement raison et on se rappelle, — notre collègue nous l'a exposé ici-même en ce qui concerne le paludisme, — la recrudescence de morbidité et de mortalité des maladies épidémiques qui a marqué les années 1920-1922. Inaccessible au découragement, TARASSÉVITCH lutta de tout son pouvoir et il eut la satisfaction de voir ses efforts peu à peu couronnés de succès. Mais les besognes écrasantes qu'il avait assumées ont miné ses forces et l'on peut dire qu'il a succombé à un épuisement complet.

Nous saluons en lui un noble caractère sachant, quand il le fallait, tout sacrifier à l'intérêt général, un grand ami de la France où il était heureux de se retremper au milieu de ses collègues qui avaient pour lui une affection toute particulière et qui ne peuvent, aujourd'hui, que s'associer de tout cœur au deuil des siens.

Correspondance

M. BAROTTE, élu membre titulaire, adresse des remerciements à la Société.

Présentations

M. L. ROBERT présente un Film sur l'Institut Pasteur de Bangkok qu'il a fondé et dirigé.

Prix de la Société

La Société, réunie en Comité secret, vote, conformément à l'avis de la Commission nommée à cet effet, l'attribution de la médaille d'or, à l'effigie de A. LAVERAN, à sir ARNOLD THEILER, membre honoraire de la Société.

Conférence sur la Verruga Péruvienne (1).

Monsieur le Président,
Messieurs,

Il y a environ 40 ans, un étudiant en médecine de mon pays, attiré par l'éclat de la médecine française, vint ici, pour y puiser son enseignement. Il fut accueilli par un de vos compatriotes qui, déjà à cette époque, était connu dans le monde scientifique pour ses savantes recherches.

Soutenu par cette paternelle affection, et guidé dans sa voie par cette flamme éclatante, il fut reçu docteur par la Faculté de Médecine de Paris, ayant présenté une thèse sur *Le Cœur Sénile* qui aujourd'hui encore est consultée et citée dans les principaux ouvrages contemporains.

Avec le bagage scientifique acquis ici, il revint au Pérou et en peu de temps gravit les degrés les plus élevés de mon pays. — Médecin éminent, Professeur incomparable, il était Doyen quand tragiquement, un matin, il mourut dans l'accomplissement de sa charge.

Ce Péruvien, Messieurs, fut Ernezto Odriozola ; son Maître spirituel et scientifique, le professeur Letulle.

Odriozola se souvint toujours de Letulle avec une affection filiale et journellement, dans ses visites des hôpitaux, dans ses leçons de la Faculté et dans les différents stades de son activité scientifique, nous le fit connaître et apprécier. La personnalité du professeur Letulle vit constamment dans l'atmosphère de la Faculté de Médecine de Lima.

Chaque fois qu'un étudiant quittait le Pérou pour venir en France, il emportait une lettre d'Odriozola pour le professeur Letulle. Ainsi vint le regretté Tamayo, qui travailla dans votre laboratoire, Monsieur, et qui, entre autres travaux, produisit un très bel ouvrage sur « La Dégénérescence Amyloïde dans le Rein des Tuberculeux ». Ainsi vint Escomel, et tant d'autres qu'il serait trop long d'énumérer, qui tous furent toujours paternellement accueillis dans le laboratoire du professeur Letulle.

Ainsi serais-je venu si Odriozola n'était mort.

J'ai cru de mon devoir de venir seul m'incliner devant la très grande figure de celui qui en mon pays incarne l'enseignement anatomo-pathologique.

Cher Maître,

Quand plein de respectueuse émotion, j'entrai dans votre laboratoire, je revis les jours de ma jeunesse où, dans mon

(1) Faite par le Dr Hercelles, de Lima, à la séance de Juin de la Société.

esprit, votre image représentait, ainsi que dans tous les jeunes cerveaux, aussi bien la renommée que la connaissance. En vous voyant si plein d'activité physique et mentale, j'ai cru à la réalisation d'un conte de fée et j'avais l'impression que votre personnalité tenait de l'irréel.

Permettez qu'au nom de mes compatriotes je place sous vos auspices l'exposition que je vais faire.

Mais avant d'entrer en matière permettez-moi d'exprimer ma profonde gratitude au professeur MESNIL qui, se conformant au cinquième précepte du Décalogue ordonnant de donner asile au pèlerin, m'a ouvert toute grande la porte de l'Institut Pasteur, où j'ai trouvé les moyens de me mettre en mesure d'entrer dans ce Temple de la Science, pour y parler d'une terrible maladie de mon pays.

Vos nobles procédés resteront gravés dans mon cœur, et quand j'aurai quitté ce grand pays, je conserverai toujours le souvenir de votre accueil.

La Verrue Péruvienne est également connue parmi nous sous le nom de « Maladie de Carrion » en l'honneur d'un étudiant en médecine qui, pour rechercher la vérité étiologique, s'inocula le virus de cette maladie et mourut, victime de son enthousiasme scientifique.

Endémique uniquement sur notre territoire, on l'observe dans des agglomérations déterminées, établies le long des fleuves, dans des vallons étroits et profonds, connus sous le nom de « quebradas » (ravins).

Ce fut en l'année 1870 que, par suite des travaux de la construction du chemin de fer de l'Oroya, les médecins péruviens se trouvèrent en présence d'une épidémie très meurtrière qu'ils désignèrent, ne sachant quelle était sa nature, sous le nom de fièvre de l'Oroya, dénomination impropre du reste, car dans cette région il n'y a pas de verrue. Ce nom sert simplement pour indiquer que cette fièvre prend naissance sur la route qui va à l'Oroya.

A mesure qu'avançaient les travaux du chemin de fer de l'Oroya, nos hôpitaux se peuplèrent de patients, atteints de cette maladie, et les médecins commencèrent à discuter sur la nature du mal. Les uns émirent l'opinion qu'il s'agissait d'un paludisme malin, d'autres d'intoxications produites par les eaux et par les substances minérales des terrains remués, etc...

Le docteur ESPINAL fut le premier à penser qu'il s'agissait d'une fièvre éruptive commençant par une fièvre anémiante, et finissant, quand son évolution était normale, par l'éruption verruqueuse.

Longues furent les discussions soutenues dans les sociétés scientifiques de mon pays sur ce sujet, et les opinions ne parvenaient pas à se mettre d'accord quand, en l'année 1885, l'étudiant en médecine Daniel Carrion s'inocula, dans les deux bras, le produit de la scarification d'un bouton verruqueux et mourut avec tous les symptômes de la fièvre de l'Oroya, établissant ainsi, au prix de sa vie, l'unité pressentie par le docteur Espinal et si discutée par les médecins péruviens.

Depuis cette date, jusqu'à l'année 1913, les recherches des médecins péruviens avec la collaboration des professionnels étrangers se dirigèrent vers l'étude de l'étiologie, de la symptomatologie et de l'anatomie pathologique de la maladie, tous étant d'accord quant à l'unité de la fièvre de Carrion et de la verrue éruptive. Cette année-là, 1913, l'Ecole de Harvard envoya au Pérou une commission scientifique, présidée par le professeur Strong et cette commission, dans un travail ampoulé, conclut que la fièvre de Carrion et la verrue éruptive étaient deux maladies différentes, faisant par là table rase des observations cliniques des médecins péruviens jusqu'à cette époque, et ramenant les choses en arrière au point où elles se trouvaient en l'année 1884.

Aujourd'hui, grâce aux recherches menées à bonne fin, presque simultanément par le professeur Noguchi de l'Institut Rockfeller, et par nous-même, dans le laboratoire de l'Hôpital du Deux-Mai, de Lima, le microbe a été isolé, et le problème résolu dans le sens de l'unité.

Le sacrifice de Carrion n'a donc pas été inutile, ni erronée l'observation clinique des médecins péruviens, comme l'avait si légèrement prétendu le professeur Strong.

Il est difficile, dans un exposé succinct comme celui-ci, de faire connaître ce qu'est cette entité morbide, mais je m'efforcerai d'exposer les faits principaux et surtout les dernières recherches concernant le microbe cause de la maladie.

Synonymie. — Cette maladie est connue sous les noms de fièvre de l'Oroya, de fièvre grave de Carrion, de verrue bénigne, de verrue maligne, d'anémie pernicieuse des ravins.

Symptomatologie. — On ne peut soutenir actuellement que la fièvre grave et l'éruption verruqueuse soient deux maladies différentes, comme l'a soutenu le professeur Strong, disant textuellement à la page 25 de sa monographie : « Partout où se voit une papule ou un nævus sur la peau, au premier examen incomplet, il est courant que les infirmières et les docteurs du Pérou considèrent comme évident que l'éruption est apparue ; que, dans cette hypothèse, ils emploient tous les remèdes possibles

pour favoriser cette éruption et qu'ils regardent la guérison comme assurée quand elle est pleinement déclarée », — et à la page 63 de la même monographie, il dit : « Quoique nous ayons la plus grande admiration pour le courage de CARRION, nous ne croyons pas que l'expérience qu'il réalisa soit une preuve que la maladie est inoculable ».

Le sentiment médical du Pérou ne put que se trouver blessé devant ces conceptions émanant d'une sommité scientifique, renversant en deux traits de plume, sur un examen insuffisant des faits, les observations cliniques de presqu'un demi-siècle, des médecins péruviens, et discréditant également l'action héroïque d'un étudiant, fervent de la Science.

Incubation. — L'expérience nous dit que, dans le cas de CARRION, les premiers symptômes, sur l'homme, se présentèrent dans les 21 jours. Quant aux expériences sur les animaux, les observations qui présentent actuellement la plus grande importance sont celles du professeur NOGUCHI sur le *Macacus rhesus*. Si nous prenons cette expérience comme exemple, nous pouvons indiquer une dizaine de jours comme la période d'incubation la plus courte.

Dans un cas d'expérience sur l'homme, par le professeur STRONG, le temps de l'incubation fut de 16 jours pour l'éruption.

D'une manière générale nous pouvons diviser la maladie en deux périodes : Celle qui précède l'éruption et celle de l'éruption même.

Décrivons maintenant la période pré-éruptive.

Les symptômes dominants de cette période sont au nombre de deux : la fièvre, et les altérations sanguines qui peuvent se synthétiser par une anémie d'un genre spécial.

Quand nous examinons à ses débuts un cas de verrue simple, nous pouvons observer que la courbe prend un aspect particulier. Dans la plupart des cas, la température ne s'élève pas beaucoup au commencement et offre un aspect que l'on pourrait appeler préparatoire. — On note, seulement, une légère montée le soir, accompagnée d'une sensation de fatigue particulière. Dans cette période qui dure généralement une ou deux semaines, la température va de 37° à 37°5 le matin, de à 38° à 38°5 et même (mais plus rarement) à 39° le soir. — C'est la période préparatoire d'ODRIOZOLA. — En certains cas, la période préparatoire n'existe pas, ou elle est si peu sensible que le malade ne croit pas y avoir passé, avant de s'être soumis à notre observation. Les choses éclatent alors brusquement par un grand frisson suivi d'une forte fièvre, 40°. Quand la maladie évolue

vers la guérison, la fièvre commence à baisser le matin, montant encore légèrement le soir.

A cette période commence en général l'éruption, dans le cas d'évolution favorable. La durée de cette phase est de 30 à 40 jours, et son ensemble constitue le type de la verrue bénigne.

Quand le cas est mortel, ce qui par malheur est fréquent, la température peut suivre deux cours différents : — ou elle se maintient très élevée (ce qui se produit le plus souvent), — ou elle s'abaisse jusqu'à l'apyrexie ou même jusqu'à l'hypothermie. Ce fait à une grande importance car il nous montre que toute chute de température ne doit pas être forcément interprétée comme un signe favorable.

Parallèlement à la fièvre, évolue l'anémie qui constitue le principal symptôme de la verrue péruvienne, qu'elle accompagne toujours, plus ou moins accusée, mais clairement appréciable, à ce point qu'on peut rencontrer la verrue sans fièvre, mais jamais sans anémie.

Essayons donc de faire un résumé de cette question puisque dans une exposition succincte, comme celle-ci, il nous serait impossible de faire connaître tout ce qui a été fait, au point de vue hématologique, sur la maladie de Carrion.

Ce qui attire d'abord l'attention chez les malades en question, c'est la teinte anémique des téguments ; la muqueuse buccale prend une coloration d'un blanc de cire, les lèvres et les conjonctives apparaissent exsangues, la matrice des ongles est décolorée et le malade donne l'impression qu'il vient d'avoir une forte hémorragie.

Si, dans ces conditions, nous procédons au prélèvement d'une goutte de sang, nous éprouvons une grande difficulté à y parvenir. Il faut faire des incisions profondes pour obtenir la quantité nécessaire à une numération globulaire.

Dans l'examen du sang au microscope, nous constatons une fragilité des globules beaucoup plus accentuée que celle observée dans des anémies plus graves. La coloration vitale, par la méthode de Cesaris Demel, fait voir dans un grand nombre de globules rouges, un réseau filamenteux. En faisant la numération globulaire nous trouvons toujours une hypoglobulie, qui, dans quelques cas, est si forte qu'elle descend à un chiffre rarement observé dans les autres anémies. Ainsi il est fréquent de voir le nombre des érythrocytes descendre jusqu'à 600.000 par mètre cube. En règle générale les chiffres oscillent entre 1 et 2.000.000 par millimètre. Les globules blancs augmentant toujours, la leucocytose est variable : — durant la période prééruptive, elle a une tendance à la polynucléose ; dans la période

éruptive la mononucléose tend à s'établir et, quand l'éruption est en plein développement, on remarque, en général, une augmentation des éosinophiles. Des éléments non mûrs de la série rouge et blanche apparaissent aussi ; les éléments prédominants de la série rouge sont les normoblastes, une grande quantité de microblastes, et également un certain nombre d'érythroblastes polychromatophiliques, de mégaloblastes et de mégalocytes. Parmi les éléments non mûrs de la série blanche on remarque quelques myélocytes hématoblastes qui ne manquent presque jamais, et jusqu'à des hémohistoblastes.

En outre de ces altérations, dans lesquelles s'observe la présence d'éléments non encore mûrs, se remarquent aussi des corpuscules d'aspect bacilliforme, qui se colorent spécialement par le Giemsa, et auxquels on donne le nom de corpuscules endoglobulaires de BARTON, en l'honneur de celui qui fut le premier à les observer Ils ont autant d'importance, pour le diagnostic de la maladie, que l'hématozoaire pour le diagnostic du paludisme, ou le bacille de KOCH pour la tuberculose. Ce sont des corpuscules de forme bacillaire, parasites du globule rouge, et qui ne s'observent qu'à l'intérieur de ce globule. Le nombre d'éléments endoglobulaires parasites de chaque globule est généralement en rapport avec la gravité de la maladie.

Ces éléments ne s'alimentent pas aux dépens du globule, et par conséquent ils ne sont pas cause de l'anémie. Ils sont seulement, comme nous le verrons ensuite, transportés par le globule et déposés dans les différents tissus où ils se dissocient, mettant en liberté les corpuscules cocciformes, véritables germes de la maladie.

A ces deux symptômes principaux : la fièvre et l'anémie, s'en joint un troisième qui a une grande importance, parce qu'il ne fait jamais défaut ; je veux parler de l'hypertrophie ganglionnaire. Il convient d'en ajouter un quatrième, fort important aussi : les hémorragies.

En clinique, des hémorragies se présentent quelquefois sous forme d'épistaxis, plus rarement sous forme d'hémorragies intestinales.

A la surface de la peau, la forme la plus commune est la pétéchie qui nous met sur la piste de l'éruption. Il est très fréquent en effet de voir une ou plusieurs pétéchies se transformer en boutons miliaires.

Ajoutons à tous ces signes caractéristiques une forte production de sueur sur certains terrains cutanés.

Période éruptive. — Nous avons déjà défini cette période,

comme une inflammation focale de type nodulaire qui a lieu, en général, au niveau de la peau.

A côté de cette éruption cutanée, il en existe une autre dans les organes profonds, visible spécialement au microscope, ayant la forme de masses cellulaires, dont l'évolution, d'ordre régressif, la fait apparaître, quand elle prend certaines proportions, comme des infarctus sanguins.

Nous nous occuperons de l'éruption cutanée. Elle se présente à nous avec trois modalités anatomo-cliniques — la verrue *miliaire*, la verrue *nodulaire* et la verrue *mular*. — Chacune de ces modalités a une caractéristique anatomo-clinique spéciale.

En effet, la verrue *miliaire* se localise dans le cul-de-sac papillaire du derme ; sa première apparition clinique est à la surface de la peau.

La verrue *nodulaire* a sa première localisation anatomique dans le tissu cellulaire sous-cutané ; sa première localisation clinique est sous la peau.

La verrue *mular* présuppose au point de vue anatomique, la marche d'une verrue nodulaire vers la surface de la peau, une fois que s'est brisé l'anneau fibreux qui l'entoure, et au point de vue clinique elle se présente à nous comme un bourgeon charnu de grandes dimensions, entouré d'un épiderme qui s'est ulcéré pour le laisser sortir.

Verrue miliaire. — On désigne sous le nom de verrue miliaire de petits boutons d'aspect angiomateux dont le diamètre varie de celui d'un grain de mil à celui d'un grain de vesce. Quand l'éruption commence, ses premières manifestations sont si légères que, pour celui qui ne guette pas son apparition, elle peut passer inaperçue ou être prise pour une extravasion sanguine sans importance. Si l'observation se prolonge on voit cette petite tache devenir proéminente, soulever l'épiderme, lequel s'amincit, devient luisant, mais sans s'ulcérer ni s'enflammer. Au bout de peu de jours, un bouton angiomateux est formé.

Une verrue miliaire, à l'état parfait, se présente sessile ou pédiculée ; quelquefois elle est ronde, d'autres fois elle prend l'aspect de baguettes de tambour. En différents cas elle est constituée par une réunion de filaments dont chacun est uniformément rouge. La surface de la peau n'est ni ulcérée, ni enflammée, et autour de l'éruption on n'observe aucun signe de réaction.

Au bout d'un certain temps, le bouton entre en décroissance, laquelle se fait par des mécanismes différents. Quelquefois on remarque au centre un point obscur, la surface cutanée se ride, la couleur pâlit et l'ensemble prend l'aspect d'un raisin sec.

Petit à petit le bouton diminue et tombe finalement, sans laisser trace de son passage, sur les tissus.

Dans d'autres cas, un point de la surface s'ulcère, quelques gouttes de sang se répandent, et, en peu de jours, la verrue s'atrophie comme dans le cas précédent.

Verrue nodulaire. — Quand on palpe la peau des malades, présentant cette variété éruptive, on a la sensation d'une quantité de nodules qui sont localisés au-dessous de la peau.

Leurs dimensions sont d'abord très petites mais ils augmentent peu à peu de volume, arrivant à prendre la taille et l'aspect d'un ganglion hypertrophié.

Leur consistance est dure mais non douloureuse. La peau, à leur niveau, ne présente aucune apparence inflammatoire. Les malades sont les premiers à les découvrir, et nous les font connaître.

Passé un certain nombre de jours, ces nodules suivent deux évolutions différentes : ou ils commencent à diminuer de volume, et disparaissent peu à peu au toucher, ou ils continuent à grossir jusqu'à devenir clairement visibles au niveau de la peau, qu'ils gonflent de plus en plus, la rendant mince et luisante, mais sans l'enflammer. A un moment ils s'ouvrent une voie vers l'extérieur, au travers des glandes, et viennent se présenter à nous comme un bouton charnu entouré d'un collier épidermique.

A partir de ce moment, la verrue a cessé d'être nodulaire pour prendre la forme *mular*.

Une *verrue mular* est constituée par un bourgeon charnu entouré d'une peau non enflammée, et qui prend, dans certaines conditions, de grandes dimensions.

A côté de cette éruption cutanée existe une éruption interne qui se présente rarement, mais qu'il n'est pas possible cependant de passer sous silence. Nous l'avons observée, en compagnie de notre maître ODRIOZOLA, dans le tissu intersticiel du mollet et dans la rate, immédiatement au-dessous de la capsule.

En prenant les choses à un point de vue général nous pouvons dire que l'éruption interne sous forme de verrues est très rare puisque nous avons des cas d'éruptions confluentes dans lesquels l'autopsie n'en révèle aucune.

CARACTÈRES MICROSCOPIQUES DES VERRUES

Verrue miliaire. — Quand nous examinons à faible grossissement un bouton miliaire, voici ce que nous constatons : Entre deux denticules de l'épiderme, allongés comme les deux bran-

ches concaves d'une pince, apparaît un bouton de forme arrondie, parfaitement circonscrit. L'épiderme supérieur est réduit à une enveloppe extrêmement mince, qui est, en général, séparée du bouton miliaire par une extravasion sanguine dans laquelle nous observons des globules rouges très nettement colorés. Aux côtés de ces deux grands denticules épidermiques qui circonscrivent le bouton verruqueux se trouvent quatre ou cinq autres denticules légèrement hypertrophiés, qui présentent quelques lobules kératosiques et parakératosiques. En dehors de ces quelques denticules réactionnels qui servent à enchâsser le bouton, l'épiderme garde son aspect normal.

Au-dessous du bouton, sa limite est clairement marquée par une zone de tissu conjonctif épaisse, et par une légère extravasion sanguine qui l'entoure sur presque toute sa circonférence.

Un examen plus attentif nous permet d'arriver à une autre conclusion.

Dans les verrues miliaires, à l'état parfait, il est fréquent d'observer dans les parties centrales des points régressifs rendus appréciables, soit par une moindre épaisseur de leur élément cellulaire, soit par une moindre coloration de ces éléments, ce qui prouve leur dégénérescence. Ceci nous a conduit à dire, dans d'autres occasions, que la partie centrale du bouton verruqueux est *régressive*, et la partie périphérique *prolifique*.

Si nous faisons ensuite un examen à plus fort grossissement, ce qui nous frappe d'abord c'est la grande quantité de globules rouges infiltrés à l'intérieur de la néo-production, faisant l'effet d'une injection de sang entre les mailles du tissu nouvellement formé, qui a séparé les très fines cloisons du tissu alvéolaire.

Etudions la paroi de ces mailles et leur contenu.

Dans la paroi nous observons des fibroblastes, lesquels se présentent tantôt allongés, tantôt arrondis et comme reliés à la paroi par un pédicule, d'autres complètement indépendants, de forme ronde et fortement hypertrophiés. A la coloration par la Pyronine ou le vert de méthyle, le protoplasma se teinte en rose, et son noyau en bleu. Dans la partie la mois périphérique du nodule, les fibroblastes prennent une forme allongée et se réunissent sans laisser de vides entre eux, marquant ainsi la limite du nodule.

Il résulte de ce que je viens de dire que la verrue miliaire a une trame de nature conjonctive, formée de mailles de moins en moins distinctes, en allant du centre à la périphérie, en sorte que dans sa partie la plus extérieure cette trame sert de limite au tissu voisin.

Dans les mailles centrales sont les éléments qui complètent le bouton verruqueux.

Quels sont ces éléments? Ils sont, en grande partie, constitués par les globules rouges qui se conservent parfaitement intacts. Nous n'avons pas remarqué dans ces globules de corps de BARTON, mais, dans le bouton verruqueux, il y a une grande quantité de Bartonellas cocciformes; ceci nous autorise à dire que le globule rouge, une fois tombé à l'intérieur des alvéoles du tissu conjonctif, laisse sortir le germe, et que celui-ci, en présence du tissu, détermine la réaction nodulaire appelée *verrue*. A côté du globule rouge se remarque une grande quantité de Bartonellas cocciformes.

En plus de ces éléments qui ne sont, en somme, que les premiers introduits dans le tissu que nous étudions, par la rupture vasculaire, s'en rencontrent d'autres qui sont les véritables éléments constitutifs de la néoformation, et que les méthodes de coloration par le Giemsa; par la pyronine et le vert de méthyle, ou par la magnifique méthode de LIMOUSIN, nous permettent d'observer en toute clarté. Ceux qui sont les plus abondants sont les polyblastes; on remarque également des cellules éosinophiles et plasmazellen en assez grande proportion. Il résulte de ceci que le bouton verruqueux miliaire représente un processus inflammatoire nodulaire formé aux dépens de la multiplication des éléments conjonctifs de l'espace intrapapillaire, et consécutif à une hémorragie du capillaire sanguin de cette région.

Verrue nodulaire. — Pour faire avec profit l'étude de la verrue nodulaire, il faut prendre un bouton à ses débuts et l'extraire, avec la peau de la région correspondante.

Examiné à faible grossissement et dans une coupe perpendiculaire à la surface de la peau, nous pouvons y observer les couches suivantes délimitées parfaitement :

A. — Epiderme n'offrant rien de particulier.

B. — Derme cutané présentant des signes manifestes de congestion vasculaire.

C. — Foyers hémorragiques.

D. — Nodule entouré d'un anneau fibreux, et circonscrit par des extravasions sanguines.

E. — Un certain nombre de bourrelets de tissu alvéolaire et adipeux.

Si donc la verrue miliaire est intrapapillaire, la verrue nodulaire est d'origine évidemment sous-dermique, raison pour laquelle nous la désignerons sous le nom de « lacunaire sous-cutanée ».

Telle est la structure du bouton verruqueux dont nous pouvons

dire qu'il est une prolification focale, caractérisée spécialement par la grande quantité de globules rouges qui l'envahissent et par la présence à l'intérieur, du germe caractéristique de la maladie, la Bartonella cocciforme, toujours révélée par les colorations suivant la méthode de Giemsa.

*
* *

Le germe de la verrue péruvienne s'obtient par l'hémoculture des malades en état de fièvre. Nous commencerons donc par étudier les conditions de l'hémoculture.

Hémoculture

Le germe se développe parfaitement dans un bouillon ordinaire ; le bouillon glucosé donne des cultures plus abondantes et d'un développement qui paraît plus rapide. La température optima à laquelle le développement se produit est comprise entre 28° et 30° (vingt-huit et trente).

Conditions que doit remplir le malade pour que l'hémoculture soit positive

La température doit être au-dessus de 38°5. Les conditions sont d'autant plus favorables à un résultat rapide, que la température du malade est plus élevée.

Conditions que doit remplir le sang du malade

Dans nos premières recherches nous croyions que l'hémoculture n'était possible que si le sang contenait des corps de Barton ; dernièrement nous avons eu un malade ne présentant pas de corps de Barton, malade dont la température oscillait entre entre 37° et 38° et qui nous a donné une hémoculture positive.

Caractères de l'hémoculture

Placé dans l'étuve à la température de 30° (il n'y a pas d'inconvénient à ce qu'elle soit de 37°), le bouillon reste parfaitement transparent, et, si l'on agite, peu d'heures après les globules se déposent de nouveau et le bouillon recouvre sa transparence.

Au bout de trois jours, on remarque à la ligne de séparation entre les globules déposés et le bouillon, une légère zone blanchâtre et granuleuse ; si nous agitons légèrement le bouillon, nous observons que de petits grumeaux flottent à la partie supérieure, mais sans se dissoudre ni troubler le bouillon ; quelques jours plus tard (à peu près vers le sixième), on remarque que cette zone a augmenté d'une manière très sensible, et après huit jours, dans la partie supérieure du bouillon, mais au-dessous de la

ligne de flottaison, commence à se former une pellicule, laissant toujours le bouillon transparent : dans cette pellicule se trouvent les germes mêmes.

Examen au microscope sans coloration

Quand nous plaçons entre deux lamelles une portion de la zone blanchâtre à laquelle nous avons fait allusion, nous observons quelques germes très petits, de 0,2 à 0,5 μ, doués de mouvement. Ce mouvement est assez rapide, autour d'un certain point, mais paraît suspendu quand le microbe en rencontre d'autres sur son chemin ; très vite, se forment de petites masses qui se transforment en points d'attraction pour les germes restés libres dans leurs environs. Quand nous examinons les globules rouges qui restent dans l'hémoculture, nous pouvons constater qu'ils contiennent également des parasites, certains globules contenant quatre ou cinq éléments, quelques-uns davantage.

Dans les examens sans coloration, il ne nous a pas été possible d'observer de mouvements à l'intérieur du globule.

Examen de la préparation avec la coloration vitale. Méthode de Ferrata

En faisant l'examen par cette méthode, on remarque deux choses dignes d'être prises en considération :

1° Qu'il y a une grande quantité de globules avec réseau filamenteux ;

2° Que la plus grande partie des globules, avec des réseaux filamenteux, sont envahis par les germes qui se présentent adhérents aux réseaux.

Examen a l'ultra-microscope

Cette méthode d'investigation nous permet de voir les germes, au bout de 24 h. après le début de l'hémoculture, animés de mouvements très rapides, qui s'observent tantôt à l'intérieur des globules (quoique alors ils soient moins vifs), tantôt dans le liquide de la culture. Quand l'examen se fait après dix jours les mouvements ont presque disparu.

Examen avec la coloration

Les colorants les plus appropriés à l'examen sont ceux de Giemsa et de Leishmann. Après la fixation par l'alcool d'éther, quand on fait la coloration par le Giemsa, par le May-Grün-

wald-Giemsa seul, les germes apparaissent teintés en violet-rouge, de dimensions très petites, en forme de cocons généralement groupés par paires, ayant l'air d'un bacille très petit.

La coloration par la méthode de Gram nous les présente de couleur rosée, ce qui prouve qu'ils sont décolorés par cette méthode.

Les autres méthodes de coloration employées en bactériologie sont peu favorables.

Pour nous rendre compte de la façon dont se développe le germe, il faut prendre la peine d'étudier la préparation colorée de l'hémoculture et de suivre les phases de la transformation du corps bacillaire en forme coccoïde, ou pour mieux dire en diplococcoïde.

Quand nous examinons une culture de 48 h., ce qui se remarque d'abord, c'est la dissociation du corps bacillaire qui prend l'aspect d'un chapelet de perles très fines. Très vite ces perles se séparent de plus en plus et, à un moment donné, se multiplient, prenant, au lieu de la forme bacillaire, celle de véritables grappes de cocons.

Quelle interprétation devons-nous donner à ce premier examen ? A notre avis la *Bartonella bacilliforme* n'est pas la forme définitive du germe verruqueux, mais celle suivant laquelle se présente à nous ce germe dans le milieu sanguin. En effet, quand nous faisons le repiquage dans un milieu où se trouve du sang humain, la forme bacillaire ne s'observe pas. La seule qui se remarque, soit à l'intérieur des globules rouges, soit, plus tard, dans le milieu de culture, est la forme coccoïde.

De quoi donc peut dépendre l'existence de ces formes bacillaires ?

Il y a bien des années, nous avons soutenu que les formes endoglobulaires bacillaires décrites par Barton n'étaient pas des germes, mais seulement une altération particulière du réseau filamenteux décrit par Cesaris Demel, comme conséquence de l'anémie verruqueuse. Nous continuons à soutenir que le réseau filamenteux forme une partie des corps bacillaires de Barton ; mais notre opinion s'est modifiée en ce sens qu'il nous paraît que les corpuscules coccoïdes sont retenus prisonniers par ledit réseau.

Le corpuscule de Barton est une forme particulière sous laquelle nous observons le germe dans le sang des malades atteints de verrue.

Quand on inocule la culture aux animaux, les corps de Barton apparaissent dans leur sang, et non les corpuscules coccoïdes. Si nous examinons les frottis de la moelle des malades qui

meurent de fièvre grave, nous remarquons qu'il y a une grande quantité de corpuscules coccoïdes dans la moelle, la plupart libres, les autres contenus à l'intérieur des éléments cellulaires. Nous devons donc admettre que les corps coccoïdes envahissent dans la moelle les globules rouges, de préférence les globules jeunes dont le protoplasma offre moins de résistance à cette invasion.

Examinons maintenant l'hémoculture au bout de trois jours passés dans l'étuve. Deux faits réclament immédiatement notre attention : 1° la sortie des germes hors des globules qui apparaissent, pour la plus grande partie, réunis en petits groupes, et pour la minorité seulement, isolés; 2° qu'à l'intérieur du globule, il y a également une marche vers la multiplication et on les voit ainsi parfaitement colorés, formant des groupes à l'intérieur des hématies, ce qui nous amène à cette conclusion que la multiplication de la *Bartonella* se fait à partir du troisième jour, aussi bien à l'intérieur des globules qu'à l'extérieur.

Passons à présent à l'examen de la culture au bout de huit jours.

L'aspect que présente la culture au bout de huit jours est des plus intéressants : les germes se sont développés d'une manière considérable, apparaissent comme de grandes zooglées, formées par de fortes agglomérations de cocons. Au fond de la préparation se remarquent les globules rouges; une partie de ces globules est envahie par les germes, mais ils sont en moins grande proportion que dans les cultures d'un plus petit nombre de jours.

Si nous continuons à examiner les préparations des jours suivants, les globules rouges ne peuvent plus être étudiés, parce que la quantité de germes qui se colore est si grande, qu'il n'est pas possible de savoir si les cocons sont à l'intérieur des globules, ou s'il s'agit de cocons superposés aux éléments principaux.

De l'examen de l'hémoculture nous devons donc déduire que le microbe verruqueux ne vit pas aux dépens du globule, puisqu'il ne le détruit pas. Le globule rouge lui sert simplement de véhicule pour sortir de l'endroit où il se développe, qui nous paraît être la moelle osseuse. Il circule de cette manière par le torrent sanguin et est conduit à la rate où, grâce au rôle physiologique de celle-ci, beaucoup de globules sont détruits et les germes qu'ils contiennent, mis en liberté; quelquefois ceux-ci mêmes sont également détruits, étant donnés les moyens de défense de ce viscère. En d'autres cas, ils forment des trombus et sont la cause de l'infarctus.

Sortis de la rate, ils se déposent dans les vides du tissu cellulaire sous-cutané où ils sont, pour la plupart, recueillis par les

lymphatiques, et conduits aux ganglions voisins, ce qui nous explique les hypertrophies ganglionnaires multiples, qui sont un symptôme de la plus grande valeur dans le diagnostic clinique de la maladie.

Dans cette marche de répartition du microbe deux faits peuvent se produire : soit que le germe continue à se développer dans l'appareil hémopoïétique et comme une conséquence de sa fonction claudique, soit que les corps antimicrobiens localisés dans les tissus fassent que l'organisme libère les corps immunisants qui détermineront la mort du germe.

Après avoir décrit l'évolution du germe dans l'hémoculture, décrivons la repiqûre dans un milieu à base de sang humain.

Pour obtenir un bon milieu, faisons ce qui suit : dans un tube d'à peu près 5 cm. de large, placer de la gélose glucosée à laquelle on joint, après qu'elle est fondue, 2 cm^3 de sang récemment extrait de la veine d'une personne saine ; poser le tube en position inclinée et laisser le mélange se solidifier. Mettre à l'embouchure du tube un imperméable pour empêcher la dessiccation et le laisser dans l'étuve à 30° pendant 24 h. Cette méthode a deux avantages : l'un que les tubes ainsi traités laissent exsuder une plus grande quantité de sérum, l'autre que, si par hasard le tube a été contaminé, nous savons qu'il est inutilisable. Ce milieu de culture doit être préparé 24 ou 48 h. avant de faire la repiqûre ; on doit avoir un liquide de condensation. En aucun cas la température ne doit être portée à 60° sous prétexte d'éliminer quelque contamination.

Notre hémoculture étant transplantée dans un milieu tel que nous l'avons décrit, deux cas peuvent se présenter : ou le tube de culture est placé en position inclinée dans l'étuve, de manière que le liquide de condensation baigne toute sa surface, ou le tube est placé debout. Dans ce dernier cas le germe ne se développe que dans la partie inférieure, c'est-à-dire dans la partie de la gélose que baigne le liquide de condensation ; même quand on passe plusieurs fois le liquide à la surface de la gélose, la culture ne se développe pas dans la partie supérieure. Quand, au contraire, le tube se maintient dans l'étuve en position inclinée, le développement se fait sur toute la surface de la gelée ; ceci nous indique que le liquide de condensation constitué par le sérum humain est un élément indispensable pour la réussite de la repiqûre.

Après cinq jours passés dans l'étuve, nous pouvons déjà observer, dans le liquide qui baigne la surface de la gélose, les germes caractéristiques animés de mouvements qui continuent pendant huit ou neuf jours, mais en diminuant à mesure que

s'écoule plus de temps. Au bout de six jours la culture prend un aspect spécial à la coloration par le MAY-GRÜNWALD-GIEMSA.

De grandes masses de cocons occupent le champ microscopique, les éléments isolés se montrant très peu nombreux. Quant aux caractères que présente la culture à l'œil nu, ils sont dignes aussi d'être remarqués : pendant les deux premiers jours, le seul à noter est un léger dépôt d'un blanc jaunâtre, au-dessous du liquide de condensation ; au bout de six jours s'observent déjà, à la surface de la gélose, de petites granulations d'un gris foncé qui sont appréciables; par-dessus tout, si on les examine par incidence oblique de la lumière, et si on tient compte que la couleur rouge écarlate commence à changer, on comprendra que la couleur des colonies qui apparaissent souffre la même transformation ; de toutes manières, à mesure que les jours passent, les colonies se font plus apparentes et se présentent comme de légers soulèvements de la surface. Dans ce milieu de culture, le germe peut se conserver pendant quelque temps ; mais il semble que, lorsqu'il s'est écoulé plus d'un mois, les conditions de vitalité diminuent, et qu'il en coûte beaucoup plus de travail pour le transplanter. Cependant nous avons obtenu une sous-culture après deux mois à l'Institut Pasteur.

De tout ce que nous avons dit et écrit sur la question jusqu'à présent, nous pouvons, en terminant, tirer les conclusions suivantes :

1° Par une communication que nous déposâmes à la Faculté de médecine de Lima, le 30 septembre 1925, il est prouvé que, dès les premiers jours de juillet de cette même année, nous avons isolé pour la première fois le germe, cause de la verrue péruvienne ;

2° Que, jusqu'à cette date, il n'avait jamais été fait, dans le monde scientifique, aucune autre communication sur ce sujet ;

3° Que nous avons trouvé ces germes, non seulement par l'hémoculture, mais aussi dans les boutons verruqueux et que nous avons également obtenu, par la culture desdits boutons, des résultats positifs, ce qui démontre que la fièvre grave et l'éruption verruqueuse sont une seule et même maladie ;

4° Que nous avons obtenu par une simple hémoculture du malade atteint de fièvre grave, le germe spécifique, ce qui facilite grandement le diagnostic de la verrue péruvienne et ouvre le chemin à sa thérapeutique ;

5° Que la réaction de fixation que nous avons faite avec ce germe nous a donné un résultat positif ;

6° Que la *Bartonella bacilliforme*, dans sa forme bacillaire, n'est

que l'aspect sous lequel le germe se présente dans le sang périphérique, sa véritable forme étant, soit dans les tissus du malade, soit à l'intérieur des nodules, celle d'un cocon.

Nous sommes donc autorisés à désigner le germe sous le nom de *Bartonella coccoïde*.

Pour finir je dois vous faire remarquer que, grâce à la coopération des docteurs Lwoff et Limousin, le repiquage des cultures originelles apportées du Pérou a pu être fait ; ce repiquage est à l'Institut Pasteur.

De la même manière ont été faites trois inoculations sur des singes ; les deux premières avec les cultures originelles ; la troisième avec le repiquage fait à l'Institut Pasteur. Pour l'instant nous n'avons pas encore de résultat. Il nous faut attendre quelques jours de plus.

Communications

Au sujet du décès d'un jeune fonctionnaire, causé par une fièvre typhoïde compliquée d'ictère franc,

Par P. DELANOË.

Depuis la publication de mon travail sur la fièvre typhoïde à Mazagan, faite à la dernière séance de la Société, j'ai eu la douleur de perdre de fièvre typhoïde à bacille d'EBERTH, compliquée d'ictère franc, un jeune instituteur âgé de 21 ans et au Maroc seulement depuis 6 mois ! Cette mort, pénible entre toutes, eut lieu par péritonite au 27e jour de la maladie. C'est le deuxième cas de fièvre typhoïde compliquée d'ictère franc que j'observe à Mazagan depuis 1923. Coïncidence vraiment frappante, dans les deux cas la mort eut lieu par péritonite ! L'ictère est donc au Maroc une complication grave des infections à bacille d'EBERTH et l'on doit en tenir le plus grand compte dans l'établissement du pronostic.

Le décès de ce jeune homme, à la fleur même de l'âge, et seulement après un séjour de six mois au Maroc, donne à réfléchir et montre quels dangers attendent au Maroc les personnes qui n'ont pas pris la précaution de se faire vacciner. Notre malade, ajourné à deux reprises pour faiblesse de constitution, n'avait pas été vacciné. Déjà instituteur en France, il fut aisément agréé au Maroc et, comme les Services Centraux n'avaient pas exigé de lui la vaccination antityphique, il avait négligé cette « formalité ». Il y a là deux erreurs à relever. La première a été d'accepter comme fonctionnaire un organisme certainement peu robuste puisque l'ajournement avait pu être prononcé à deux reprises successives ; la deuxième a été de ne pas exiger la vaccination antityphique avant l'incorporation dans les Cadres Marocains. Il y a évidemment là une lacune à combler. Il est de toute évidence que le Protectorat chérifien a intérêt à exiger que les candidats aux emplois de fonctionnaires soient *tous* vaccinés avant leur acceptation. De même que nul ne peut être soldat sans encourir de gré ou de force la vaccination antityphique, de même nul ne devrait pouvoir être fonctionnaire au Maroc sans avoir justifié qu'il a subi cette vaccination. C'est la seule façon d'éviter autant que possible ces morts rapides, d'autant plus

douloureuses qu'elles privent les familles de soutiens indispensables et la France de serviteurs aussi utiles que dévoués.

Le Gouvernement marocain vient de décréter (1) que nul ne pourrait être incorporé définitivement dans l'Administration du Protectorat s'il n'a subi avec succès une contre-visite médicale faite par une commission de médecins marocains, soit à Casablanca soit à Oujda. Ne pourrait-il compléter cette mesure en donnant à cette commission médicale plein pouvoir pour vacciner ou revacciner obligatoirement les candidats agréés?

Remarques cliniques sur la Lèpre,

Par Marcel Leger.

L'important mémoire de V. Labernadie, relatant la symptomatologie de la Lèpre, telle qu'il l'a observée en Guyane, me donne l'occasion d'insister sur quelques particularités cliniques relevées également lors de mon séjour en 1916-1919 dans notre colonie sud-américaine.

Labernadie remarque la difficulté qu'il y a à reconnaître les prodromes de la Lèpre dans un pays où paludisme et helminthiases sont monnaie courante. Il n'attache par cela même aucune importance aux accès de fièvre, signalés souvent par les malades comme *signe précurseur* de leur affection.

Il m'a été donné, en 1918, de surprendre chez un enfant de 8 ans l'invasion de la maladie de Hansen se manifestant encore uniquement par les poussées fébriles.

Lors d'une de mes inspections à Saint-Laurent du Maroni, mon camarade et ami Patterson, clinicien émérite, me montra un garçonnet métis, très surveillé par son père, qui, depuis 6 mois, présentait toutes les 2 ou 3 semaines, des accès de fièvre, irréguliers, de plusieurs jours consécutifs; l'examen du sang n'avait jamais révélé la présence d'hématozoaires de Laveran; il n'y avait pas de parasites intestinaux. La fièvre ne réagissait, d'ailleurs, en aucune façon à la quinine administrée. Les maxima étaient vespéraux. On ne constatait pas de vrais frissons comme dans le paludisme.

L'examen du mucus nasal fixa le diagnostic : il fut mis en évidence des bacilles lépreux.

(1) Arrêté viziriel du 15 mars 1927 paru dans le *Bulletin officiel* du 5 avril 1927, p. 717.

Le mois suivant, les lésions cutanées faisaient leur apparition sous forme de macules discrètes.

A mon avis, la fièvre est dans la Lèpre un symptôme capital. Présente à la période prodromique, elle se constate à tous les stades de la maladie.

La fièvre accompagne les premières lépromes ; elle est de durée variable et sans périodicité. Les poussées ultérieures de macules ramènent chaque fois l'élévation thermique. BROCQ, par exemple, a noté, chez des Martiniquais, des accès durant plusieurs jours ou plusieurs semaines, avec maxima vespéraux atteignant 39° à 40° ; les malades semblaient atteints d'érythème noueux ; il s'agissait de lèpre.

Au moment de l'apparition des lépromes il y a également fièvre. Celle-ci atteint 40°, plus souvent qu'à la période maculeuse, et comme elle s'accompagne de subdélire, sécheresse de la langue, prostration, on peut penser à une infection typhoïdique. Cette fièvre est capable de se prolonger, coupée de courtes rémissions, plusieurs mois de suite. Il y a alors bactériémie.

Ce ne sont pas seulement les accidents cutanés de la Lèpre qui s'accompagnent de fièvre. Les névralgies du début, les premiers symptômes de dégénérescence des nerfs se comportent de même. La raison en est identique : mobilisation de bacilles issus d'un foyer préexistant, qui vont coloniser dans le tissu conjonctif des nerfs.

A une période avancée de la Lèpre, les accès se rapprochent. Leur cause est alors souvent différente : il y a infection secondaire des lépromes ulcérés. C'est alors une véritable fièvre de suppuration, à courbe accidentée, à maximum vespéral dépassant 40°, désolante par sa longue durée. Ces accès, affaiblissant l'organisme, le rendent apte à contracter toutes sortes de maladies.

V. LABERNADIE insiste sur la PERCUSSION DOULOUREUSE DES OS LONGS, symptôme commode pour fixer le diagnostic au début. Le signe existait 10 fois sur 80 cas de lèpre maculeuse observés par lui.

J'ai également noté cette douleur provoquée. Elle se rapporte non seulement aux os longs, mais aussi aux os plats, frontal ou omoplate. Elle existe aussi bien à la phase hyperesthésique initiale de la maladie qu'aux phases ultérieures d'hypoesthésie ou d'anesthésie.

Au début de la Lèpre, certains malades sont d'une hypersensibilité extrême et généralisée. Dans le lit, le contact avec un drap rude est pénible ; le coincement des masses musculaires leur arrache des cris ; dans chacun de leurs mouvements, ils

prennent des précautions extrêmes pour ne pas heurter un corps dur.

Cette sensibilité exagérée à la pression rappelle en tous points un symptôme devenu classique de la Maladie du Sommeil. C'est le symptôme signalé par Heckenroth et Ouzilleau sous le nom de « signe de la clef » (à cause de la douleur excessive que provoque dans le creux de la main le fait de tourner une clef comme dans une serrure), et que Louis Martin a appelé « signe de Kérandel », lorsque ce dernier eut publié son auto-observation.

Dans la Lèpre à la période d'état, on est surpris de cette sorte d'opposition entre la percussion douloureuse des os et les zones d'anesthésie, que présentent les malades au niveau de la peau et parfois des muqueuses. Il n'y a pas lieu d'insister sur le caractère de ces anesthésies. Je mentionne seulement le *phénomène de la sommation*, trouvé chez quelques-uns de mes malades. Une piqûre unique, un attouchement avec un objet chaud ne sont pas perçus. Une série de piqûres, des attouchements chauds multipliés au même endroit éveillent la douleur, et parfois cette douleur est vive. Cette *sensibilité additionnelle* est accompagnée ou non d'un retard global à la perception. Elle mérite d'être toujours recherchée dans la Lèpre.

Notes au sujet de la sérothérapie préventive de la Peste pulmonaire,

(Observations faites au Camp d'isolement de Mahazoarivo, Tananarive, du 1er janvier au 25 mai 1927).

Par P. Roques.

La valeur de la méthode de sérothérapie préventive de la Peste est très diversement appréciée. Il y a des exemples nombreux où le sérum n'a pas modifié sensiblement l'évolution d'une Peste survenue malgré sérothérapie préventive, dans les délais à peu près normaux.

De là à dire que la sérothérapie préventive est tout à fait inefficace, il n'y a qu'un pas, vite franchi par certains. Et ceci d'autant mieux que la population indigène de Madagascar fait mal la distinction entre la vaccination et la sérothérapie préventive, que la vaccination n'a pas non plus donné tous les résul-

tats qu'on en attendait, que ces échecs sont très habilement exploités, pour des raisons qu'il est préférable de ne pas élucider, par l'ensemble des Médecins malgaches.

Aussi, pour ne pas effaroucher les individus que leur contact avec des malades atteints de Peste devait amener au Lazaret et ne pas provoquer leur fuite, avait-on décidé, en 1926, de n'imposer au Lazaret aucune piqûre aux isolés. Pratiquement, à cette époque-là, aucun isolé ne bénéficiait de la sérothérapie préventive.

J'ai cru bon de ne pas continuer cette manière de faire.

Mais, quelles doses fallait-il injecter ?

Le problème se posait tout différent suivant que j'avais entre les mains des individus ayant été au contact de buboniques, de septicémiques, ou surtout de pulmonaires.

Pour les « contacts » de bubonique (Peste non contagieuse d'homme à homme), 20 cm³ de sérum antipesteux, injectés par voie sous-cutanée, les mettent constamment à l'abri de l'affection qu'ils auraient pu contracter en même temps que le malade, du fait qu'ils vivaient, avant leur isolement, dans les mêmes conditions de milieu.

Cette dose est tout à fait insuffisante pour prémunir les contacts de pesteux pulmonaires (qui crachent souvent du Bacille de YERSIN à l'état pur aux dernières heures de leur vie) et sans doute aussi de pesteux septicémiques (qui peuvent toujours être soupçonnés d'avoir fait une localisation pulmonaire *in extremis*, dont les puces, tout au moins, sont infectantes).

J'ai fait pour ces contacts, et successivement entre le 15 décembre 1926 et le 25 mai 1927, les doses suivantes :

Du 15 décembre 1926 au 1er février 1927, 20 cm³ de sérum antipesteux, voie sous-cutanée.

Le 1er février jusqu'au 16 avril, 20 cm³ de sérum antipesteux sous-cutané le 1er jour ; 20 cm³ de sérum antipesteux sous cutané le 2e jour ; 20 cm³ de sérum antipesteux sous-cutané le 3e jour ; 20 cm³ de sérum antipesteux sous-cutané le 5e jour ; 20 cm³ de sérum antipesteux sous-cutané le 6e jour. Au total : 100 cm³.

Le 16 avril jusqu'au 23 avril, 20 cm³ de sérum antipesteux sous-cutané le 1er jour ; 40 cm³ de sérum antipesteux intraveineux le 2e jour ; 40 cm³ de sérum antipesteux intraveineux le 3e jour. Au total : 100 cm³.

Le 23 avril jusqu'au 17 mai, 40 cm³ de sérum antipesteux sous-cutané le 1er jour ; 40 cm³ de sérum antipesteux intraveineux le 2e jour ; 40 cm³ de sérum antipesteux intraveineux le 3e jour. Total : 120 cm³.

Le 17 mai, 100 cm³ de sérum antipesteux intraveineux le 1er jour de l'isolement.

J'ai été amené à modifier ainsi la méthode au moment où j'enregistrais un échec.

La méthode des 100 cm³ intraveineux le premier jour de l'isolement n'a jusqu'à l'heure été appliquée qu'une fois, mais paraît avoir donné un bon résultat (1).

Voici les faits :

Le 14 mai la nommée Rasoazanany fait à Ankeribe, Province de Tananarive, une peste pulmonaire. Un frottis de ses crachats renferme du bacille de Yersin à l'état pur. Elle meurt le même jour.

Le 16 la nommé Razananivo, 93 ans, habitant la même maison meurt aussi de peste pulmonaire (examen bactériologique positif pour les deux poumons).

Je reçois au Lazaret de Mahazoarivo :

Ramangavony, 45 ans, qui arrive atteinte de peste (T. 39,9, toux et crachats sanglants contenant du Yersin).

Razanandro, 14 ans, qui a soigné le cas Razananivo.

Rabefiringa, 39 ans, qui a inhumé le cadavre de Rasoazanany.

Rajaonary, 30 ans, qui a inhumé le cadavre de Rasoazanany.

Ramangavony meurt de peste pulmonaire le 18 mai (300 cm³ de sérum antipesteux intraveineux n'ont pas modifié l'issue de la maladie). Mais les trois autres isolés reçoivent 100 cm³ de sérum intraveineux dès leur arrivée au Lazaret et sont indemnes.

Si Rabefiainga et Rajaonary peuvent ne s'être pas contaminés il est très probable, au contraire, que Razanandro qui a soigné les malades décédés, crachant du bacille pesteux, a été efficacement protégé par l'injection préventive de sérum.

J'ai relevé, pour 1926 et pour 1927, d'une part le nombre des isolés amenés au Lazaret par la Peste pulmonaire, d'autre part le nombre des décès contatés au Lazaret sur ces isolés :

Toutes choses étant égales d'ailleurs (méthode de recherche et d'isolement des suspects — durée de l'isolement, etc...), je note que : en 1926, entre le 1er janvier et le 15 décembre, la Peste pulmonaire a amené au Lazaret 176 contacts parmi lesquels j'enregistre 43 décès (27 au Lazaret, 16 à l'Hôpital) soit une mortalité de 24,4 o/o à partir du moment où sont mises en œuvre toutes les mesures de prophylaxie à l'exception de la sérothérapie.

D'autre part, entre le 15 décembre 1926 et le 25 mai 1927, la Peste pulmonaire amène au Lazaret 77 isolés, parmi lesquels 11 meurent de Peste, soit 14,4 o/o.

La sérothérapie préventive, malgré les hésitations sur les doses à employer (une seule injection de 20 cm³ étant manifestement inopérante), a toutefois abaissé, sur cette période de 5 mois, le pourcentage des décédés parmi les contacts de Peste pulmonaire de 24,4 o/o à 14,4 o/o, soit une diminution de mortalité de près de moitié.

(1) Ayant reçu une nouvelle affectation le 1er juin, je n'ai pas pu continuer mes observations.

Je reste persuadé que la méthode des 100 cm³ intraveineux administrés le 1er jour améliorera ces résultats.

De plus je n'ai jamais, depuis que la sérothérapie préventive est systématiquement mise en œuvre, constaté des taux de mortalité particulièrement sévères comme ceux de mai 1926 (où le foyer d'Ambaninan-Ampamarinana donna 11 décès sur 16 isolés = 68 o/o) ou celui d'août 1926 de Faravohitra où 11 isolés donnent 9 décès = 81 o/o). Il est possible qu'à ces deux époques des conditions particulières (passages successifs) aient exalté la virulence du microbe ; de toutes façons la preuve ne peut en être faite et je note que, avec la sérothérapie préventive, je n'enregistre pas de telles mortalités.

Les isolés sont en outre, 3 fois par jour, soumis pendant 5 minutes à une inhalation de vapeurs d'eau chaude chargées de vapeurs de la solution suivante :

Thymol	1 g.
Camphre	10 g.
Goménol	
Iode métalloïdique	
Alcool à 90° . . . . q. s. p.	100

Les incidents et accidents survenus ont été toujours sans gravité et sont d'ailleurs rares :

Trois fois, accidents sériques légers à la 4e ou 5e injection (frisson et céphalée durant quelques heures).

Une fois urticaire diffuse survenue pendant que je poussais la 2e injection et qui a duré quelques heures.

L'injection par voie intraveineuse de 100 cm³ de sérum antipesteux tiédi, mais non dilué, n'a donné lieu a aucun accident (1).

Remarque importante. — Si la méthode de sérothérapie préventive échoue et que les malades fassent une Peste pulmonaire, l'affection est nettement retardée dans son évolution. Le malade, au lieu d'être emporté en quelques heures ou une journée, résiste pendant 2 ou 3 jours et expectore pendant toute cette période de nombreux Bacilles de YERSIN. Aussi devient-il très infectant et non plus pendant quelques heures, comme s'il n'avait pas reçu de sérum, mais pendant plusieurs jours.

Aussi cette méthode ne peut-elle être mise en œuvre que *dans un lazaret* et sous la surveillance d'un Médecin expérimenté

(1) J'ai eu l'occasion, depuis l'établissement de ce travail, de faire la même dose (100 cm³ intraveineux de sérum non dilué) sur 8 contacts de Peste septicémique. Je n'ai enregistré aucun accident. Tous les isolés sont sortis, indemnes, du Lazaret au 10e jour.

qui, en cas d'échec, saura isoler rigoureusement son malade et faire prendre pour lui et les infirmiers les précautions mécaniques nécessaires, et j'ajoute d'ailleurs tout à fait efficaces (port de blouse, masque de gaze, lunettes, gants).

Conclusions. — Chez les contacts de Peste bubonique, une injection préventive de 20 cm³ de sérum par voie sous-cutanée confère une immunité pratiquement certaine.

Chez les contacts de Peste septicémique, une injection intraveineuse de 100 cm³ de sérum confère une immunité à peu près du même ordre.

Chez les contacts de Peste pulmonaire, une injection de 100 cm³ de sérum par voie intraveineuse le premier jour d'isolement, réduit la mortalité de près de 50 o/o. Mais cette méthode ne peut être mise en œuvre que conjointement à l'isolement strict dans un Lazaret, car, en cas d'échec, elle occasionnerait, dans toutes les autres conditions, de nombreuses contaminations.

Les doses indiquées sont celles que j'applique aux adultes. Elles sont réduites chez les enfants proportionnellement à leur âge.

Il y a naturellement tout intérêt à faire la sérothérapie préventive le plus tôt possible après le contact suspect.

Bureau Municipal d'Hygiène de Tananarive.

La variole des chèvres en Grèce,

Par Georges Blanc, C. Melanidi et M. Stylianopoulo.

La variole des chèvres est une maladie qui a peu retenu l'attention des expérimentateurs. La faible gravité de l'affection et le fait que les chèvres ne forment pas de troupeaux importants, au moins dans l'Europe occidentale, sont des conditions qui ne favorisent pas l'observation scientifique. Il n'est donc pas étonnant que les opinions concernant la nature de cette variole soient un peu contradictoires. Alors que certains auteurs n'y voient qu'un syndrome qui, suivant ses manifestations plus ou moins graves, se rattacherait soit à la vaccine, soit à la clavelée, d'autres, en font, au contraire, une maladie bien définie et spécifique. En réalité il semble bien que sous le vocable variole des chèvres les auteurs ont décrit des maladies bien différentes.

Nous avons montré (1) que la stomatite des chèvres décrite par ZELLER dans l'Afrique orientale allemande et revue par nous en Grèce, que certains auteurs (HUTYRA et MAREK, BESNOIT et ROBIN) rattachaient à la variole caprine, doit en être séparée. Il s'agit d'une maladie éruptive causée par le même virus qui produit, chez le mouton, l'Ectyma contagieux si bien étudié par AYNAUD (2).

De même doit être séparée de la variole caprine une maladie éruptive que nous avons pu étudier à Athènes (3) et qui semble bien être la même que celle qu'a observée ZEEB et qu'ont décrite BESNOIT et ROBIN. Cette maladie paraît être une pyodermite bactérienne.

Dans cette maladie, les éléments éruptifs sont toujours localisés à la région ventrale, sur les mamelles, les cuisses, le scrotum et, plus rarement, le pourtour des lèvres; toujours aux parties glabres, jamais sur le cou, les jambes et de façon générale les parties velues.

Tout autre, par son type clinique, nous apparaît la variole des chèvres, la vraie variole. Nous avons eu récemment l'occasion d'en observer quelques épizooties typiques en Grèce, et pu faire quelques expériences de transmissions. Dans cette note préliminaire nous donnerons sommairement le type clinique de la maladie et les résultats que nous avons obtenus de nos expériences.

DESCRIPTION DE LA MALADIE

La variole des chèvres est une maladie inconnue des plus vieux bergers de Grèce. Elle semble avoir fait son apparition pour la première fois pendant la guerre, en Macédoine où elle a été observée par CHARALAMBOPOULO qui a pu l'enrayer par des mesures sanitaires énergiques. Elle a refait son apparition après la guerre gréco-turque en Chalcidique où CHARALAMBOPOULO et PAPACHRISTOPHILOU l'ont étudiée et bien décrite (4).

En novembre 1926 on nous la signale à Poros et dans la région de Tripolis (Péloponèse) et de Villia et Mégare, mais les

(1) G. BLANC, C. MELANIDI et M. CAMINOPETROS. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVI, p. 614, 1922 et *Archives de l'Institut Pasteur hellénique*, fasc. II, p. 230, 1924.

(2) AYNAUD. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVII, p. 498, 1923.

(3) G. BLANC, C. MELANIDI et M. STYLIANOPOULO. *Archives de l'Institut Pasteur hellénique*. t. I, fasc. 3-4, p. 382, 1926.

(4) CHARALAMBOPOULO et PARACHRISTOPHILOU. Variole des chèvres. *Recueil de médecine vétérinaire*, p. 528, 1925.

cas étaient isolés et rares. Quelques mois plus tard, la maladie s'étend et revêt alors une allure vraiment épizootique. Les bergers sont d'autant plus effrayés qu'ils ne connaissent pas, même les plus vieux d'entre eux, cette maladie nouvelle qui frappe en totalité les troupeaux atteints (1).

L'épizootie s'attaque exclusivement à l'espèce caprine. Dans les troupeaux où chèvres et moutons pâturent ensemble, ces derniers sont toujours épargnés, de même que les épizooties de clavelée épargnent toujours les chèvres. Dans un troupeau, la durée de la maladie est de trois à cinq mois, les contaminations se faisant par poussées successives et n'épargnant aucun ani-

Fig. 1. — Variole des chèvres. Infection spontanée.

mal. La mortalité, suivant les troupeaux, s'élève de 5 à 15 o/o des animaux malades.

L'évolution clinique de la variole caprine est de façon générale superposable à celle de la clavelée.

La période d'invasion, qui dure deux à trois jours, est marquée par de la fièvre ; la température monte à 40°-41° ; de l'inappétence, de l'asthénie, les animaux malades ne suivent pas les

(1) Il est probable cependant que la variole caprine a dû apparaître à certaines époques. Ce que semble indiquer une locution populaire que nous avons recueillie sur place : Νά βγάλης τήν τράγια έυλογιά, c'est-à-dire : attrape la variole caprine, malédiction que l'on profère contre ses ennemis.

troupeaux et se cachent dans les buissons ; puis survient la période d'état ou période éruptive.

L'éruption est formée d'abord de taches rouges, très visibles aux parties glabres, qui se transforment progressivement en papules nettes, bien circonscrites, et qui envahissent tout le corps. Ces papules s'épaississent, deviennent des nodules dermiques durs, gros comme des noisettes, sensibles à la pression, rappelant assez les nodules de l'érythème noueux.

Ces nodules sont, en général, bien séparés, mais, par place, ils peuvent devenir confluents après quatre à cinq jours. L'épiderme de ces papules se décolle du derme, un peu de sécrétion, formée d'un liquide clair, citrin, soulève l'épiderme qui, au moindre frottement, s'arrache laissant une surface suintante,

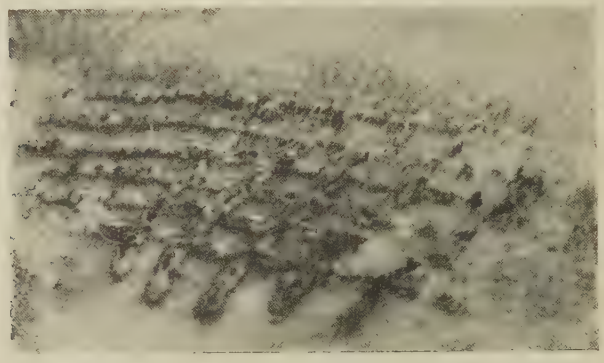


Fig. 2. — Variole des chèvres. Lésion expérimentale, région ventrale.

bientôt recouverte de croûtes jaunâtres puis noirâtres. Aux parties glabres, particulièrement à la mamelle, sur les trayons, les vésicules sont plus nettes, elles s'ombiliquent et ressemblent aux pustules vaccinales.

Nous n'avons jamais observé d'éruption dans la bouche, mais, parfois, dans les cavités nasales, le larynx et la trachée. Ces localisations se manifestent cliniquement par un catarrhe intense des voies respiratoires et entraînent des complications pulmonaires graves.

Les animaux qui meurent au cours de la variole, meurent surtout des complications pulmonaires qui succèdent à l'éruption laryngée.

Assez fréquemment, nous avons observé de la kératite spécifique unilatérale ou double.

La période éruptive dure environ trois semaines; les papulo-pustules s'affaissent et disparaissent en laissant des cicatrices rondes, blanches, très caractéristiques.

Etudes expérimentales

Les recherches que nous avons en cours nous permettront de bien fixer les rapports qui existent entre le virus de la variole des chèvres et celui des autres varioles animales. Des quelques expériences qui suivent, il semble bien que la variole caprine diffère nettement de la vaccine, de la clavelée et de la stomatite des ovins.

1° *Essais de transmission à l'homme.* — Cinq enfants âgés de cinq jours sont vaccinés au bras. La pulpe vaccinale est constituée par un mélange de croûtes varioliques prélevées sur une chèvre atteinte d'une forme typique, et broyées finement puis émulsionnées dans de la glycérine neutre au tiers. Aucun des enfants n'a présenté, à aucun moment, la moindre réaction vaccinale pendant les dix jours qu'ils ont été mis en observation.

2° *Essais de transmission à la chèvre et au mouton.* — A) Deux boucs sont inoculés le 9 juin 1927 sur la peau du ventre, rasée et scarifiée, par un badigeonnage énergique avec la pulpe glycérinée comme il a été dit précédemment.

Le 13 juin, les traits de scarification sont rouges et indurés.

Le 14, l'érythème est intense et ces papules apparaissent le long des traits de scarification.

Le 15, la réaction éruptive est intense (voir la photographie ci-jointe).

Le 20, nous prélevons la pulpe et les croûtes.

Le 26, la guérison est totale, les cicatrices sont très nettes. Un de ces boucs, qui ont réagi avec intensité à l'inoculation de variole caprine, avait été inoculé précédemment avec du virus de stomatite des ovins. Il avait réagi fortement et possédait l'immunité contre cette maladie, ainsi que l'avaient montré des essais de réinfection.

B) Deux moutons, inoculés le même jour que les deux boucs, de la même manière et avec le même virus n'ont pas réagi.

Résumé et conclusion. — La variole caprine est une maladie spécifique, qui doit être distinguée de la stomatite des ovins et de la pyodermite mammaire des chèvres, avec lesquelles elle a parfois été confondue. C'est une affection qui semble n'être transmissible ni à l'homme ni au mouton.

Institut Pasteur et Laboratoire vétérinaire du Ministère de l'Agriculture d'Athènes.

Le traitement de la coccidiose des bovidés par l'ichtargan,

Par W. L. YAKIMOFF.

On applique pour le traitement de la coccidiose des bovidés (dysenterie coccidienne; « rothe Ruhr » des auteurs suisses) divers remèdes : la créoline, le thymol, etc., soit *per os*, soit par voie rectale. Mais, comme l'a fait observer RAILLIET, aucun remède recommandé ne donne de bons résultats.

Avec GALONZO, nous sommes les premiers à avoir constaté la grande répartition en Russie (SSSR) de la coccidiose des bovidés provoquée par les deux formes : l'*Eimeria zürni* Riv. et la nouvelle espèce, créée par nous deux, l'*Eimeria smithi*), qui donne une grande mortalité (jusqu'à 50 o/o).

Nous traitâmes nos malades avec des remèdes banaux (tannin, naphtaline, créoline, sulfate de fer), mais nous n'avons eu aucun résultat positif : les oocystes des deux *Eimeria* ne disparurent pas et la dysenterie persista.

Alors nous résolûmes d'appliquer le Bayer 205, qui a donné à l'auteur hollandais WAWORUNTU de bons résultats pour le traitement de la coccidiose des lapins. Mais nos résultats n'ont pas été encourageants : les trois animaux malades ne guérirent pas.

Ensuite notre attention fut attirée par les sels d'argent et principalement par l'ichtargan.

L'ichtargan est une combinaison de l'argent et de l'ichtyol. Le pourcentage de l'Ag = 30 et celui de S = 15. Ce produit est amorphe, de couleur brune, se dissout bien dans l'eau tiède ou froide, la glycérine et l'alcool dilué. Sa toxicité est relativement faible. Il possède des propriétés bactéricides nettes.

Dans la pratique vétérinaire on l'emploie pour le traitement du *Morbus maculosus* (FOST, LANGE, BASS), de la pleuro-pneumonie infectieuse des chevaux (MÜLLER), des décubitus (FOST), de l'herpès des bovidés (FAUSTLE), de la kératite (FOST, LIESS), des mastites (BASS, DORN, BERNHARDT, SIMMERMACHER, LIEBERT), des métrites (PETERSEN, BASS, LIEBERT, FAUSTLE), de l'ottorrhée des chiens (FOST), du catarrhe du prépuce des chiens (FOST), de la septicémie (FOST), de la maladie des jeunes chiens (BASS, FOST), de l'ulcère de la cornée (FOST), de la vaginite infectieuse (BERNHARDT, RAEBIGER, RHUS, HENSEL, FOST, LANGERSHAUSEN, SIMMERMACHER, HARTMANN, WALMANN, SLINGER, GRAF etc.), des maladies des yeux des chiens (FOST), des fistules et des phlegmons (BASS, FOST, DORN, FAUSTLE, GOLDBECK) et de la piroplasmose des bovidés (SMIDT en Allemagne, HENDERSON en Finlande, YAKIMOFF, PATSCHESERSKY et BÉLAWIN en Russie).

Mais, outre ces maladies, nous savons que l'ichtargan est employé pour le traitement des maladies du tube digestif : la gastro-entérite des chevaux et des bovidés (Eberhardt) et la diarrhée des veaux (Bass).

Nous traitâmes les animaux atteints de coccidiose par 1 g. du produit 2 fois par jour (dissous dans un litre d'eau, *sans NaCl* !) ; la dose pour les veaux est relativement plus faible.

Nous avons pratiqué plusieurs dizaines de traitements des bovidés et toujours avec succès : après 2-3 jours du traitement la dysenterie disparut et en même temps nous constatâmes l'absence des oocystes dans les masses fécales. Même les cas graves de colite hémorrhagique disparurent assez vite, comme le démontre l'observation suivante :

Vache du village de Podprojié (district Lodeinoé Pole). Dysenterie pendant quelques jours. Dans les masses fécales, microscopiquement, nombre énorme d'oocystes de l'*Emeria zürni* et de l'*E. smithi* et d'une troisième espèce de grande taille. Le soir, 1 g. d'ichtargan *per os*. Le jour suivant, la dysenterie est plus faible et le nombre des oocystes plus petit. Le matin et le soir, 1 g. d'ichtargan. Le troisième jour, les symptômes de la dysenterie sont fortement atténués et il y a moins d'oocystes ; le matin et le soir, 1 g. d'ichtargan. Le quatrième jour, aucun symptôme de dysenterie et absence des oocystes dans les masses fécales.

En outre, nous traitâmes quelques cas de diarrhée simple. Ici le traitement peut-être moins énergique (quelquefois il suffit d'une dose de 1 g.).

Service de Protozoologie de l'Institut vétérinaire-bactériologique à Pétrograde (Léningrade).

Coma palustre et grossesse,

Présence de *Plasmodium præcox* dans le sang du cordon,

Par P. Dorolle et Dang-Huu-Chi

Les observations sont rares du passage dans la circulation fœtale des hématozoaires provenant du sang maternel. Un de nous a recherché, depuis dix-huit mois, dans huit cas de grossesse avec accouchement ou avortement en plein accès palustre, le parasite dans le sang fœtal. Sept fois, les résultats ont été négatifs. Tout dernièrement, le hasard nous a favorisés. Nous croyons intéressant de signaler l'observation suivante qui con-

stitue un exemple typique d'effraction de la barrière placentaire par *Plasmodium falciparum*, observation recueillie à l'Hôpital indigène de Hagiang (Tonkin).

N... THI. B..., Annamite, âgée de 22 ans, est arrivée à Hagiang, il y a deux mois, pour suivre son mari, caporal de tirailleurs. Elle était à ce moment enceinte de trois mois. Peu après son arrivée, elle a présenté de nombreux accès de fièvre, qu'elle a négligé de soigner. Le 5 mai, elle présente un accès très violent : la fièvre dure près de 24 h. Dans la nuit du 6 au 7 mai, nouvel accès; la malade accuse des douleurs violentes dans le bas-ventre, et dans la poitrine. Elle tousse un peu. Dans la matinée du 7, elle perd peu à peu connaissance et c'est à ce moment qu'elle nous est présentée.

Nous trouvons une femme vigoureuse, enceinte de cinq mois environ, dans le coma, avec insensibilité, respiration stertoreuse, perte de la conscience. Faciès pâle et tiré, température 38,5. Pouls filant, à 110. A l'examen, on ne trouve que des râles sous-crépitants aux poumons, surtout aux sommets, une rate débordant le rebord costal de trois travers de doigt.

On pratique immédiatement une injection intramusculaire de 2 g. de quinine (solution quinine-uréthane) et des injections d'huile éthéro-camphrée et de caféine. La malade meurt 20 m. après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Des considérations extra-médicales nous ont obligé à pratiquer l'examen nécropsique dans des conditions matérielles très défectueuses, et avec une précipitation extrême. Nous avons dû nous borner à un examen rapide des viscères thoraco-abdominaux, et n'avons pu examiner le système nerveux central.

La putréfaction, activée par une température élevée, est relativement avancée bien que la mort ne remonte qu'à 6 h.

Poumons. — Œdème des 2 poumons, avec congestion du parenchyme et encombrement des alvéoles par un liquide spumeux.

Cœur. — Le péricarde contient une très petite quantité de liquide citrin. Le muscle cardiaque est mou, et d'une teinte vaguement jaunâtre.

Tube digestif. — Normal.

Foie. — Très volumineux, mou, d'une teinte brune tirant sur l'ocre.

Pancréas. — Présente au niveau de la tête quelques infarctus punctiformes.

Rate. — Très volumineuse, molle, rouge brun très foncé. Quelques adhérences.

Reins. — Les deux reins sont congestionnés. A la coupe, on trouve des foyers hémorragiques punctiformes.

De plus, le rein gauche présente des ecchymoses sous-capsulaires sur les deux faces.

Utérus. — Le placenta est inséré un peu bas, sur la face antérieure. On note plusieurs foyers d'hémorragies rétroplacentaires, bien limités, du volume d'une pièce de cinq francs environ. A la coupe, on trouve de nombreux infarctus, d'un volume variant de celui d'une tête d'épingle à celui d'un pois.

Le *fœtus* mâle est en présentation au sommet.

Pour les raisons données plus haut, nous avons dû en rester là, et nous contenter de pratiquer rapidement un frottis de pulpe splénique, et un frottis de sang du cordon (sectionné à 5 cm. de l'ombilic).

Examen des frottis (fixation alcool absolu, coloration Giemsa L.)

1° *Pulpe splénique.* — Les éléments sont très altérés, le sang est en grande partie lysé ; un réseau de fibrine couvre la préparation. Cependant quelques zones mieux conservées montrent des hématies déformées mais entières. C'est là que nous trouvons d'assez nombreux schizontes annulaires de *Plasmodium præcox* à un ou deux noyaux. Certains globules sont biparasités. Nous ne trouvons aucune forme plus âgée, ni gamète, ni rosace. Le pigment mélanique est en extrême abondance, et la préparation en est littéralement semée ; de nombreuses granulations sont libres, d'autres sont incluses dans les leucocytes, dont certains en renferment une quantité considérable.

2° *Sang du cordon.* — Préparation un peu épaisse. Sang également altéré : par endroits, les hématies sont réunies en vastes placards. Mais, en d'autres endroits, elles sont nettes, quoique déformées. Dans l'étendue d'une lame, nous avons trouvé : cinq schizontes de *Plasmodium præcox*, une rosace, très nette, à sept éléments, un peu irréguliers avec une masse de pigment noir au centre ; de nombreux amas de pigment mélanique, libres dans la préparation. Nous n'en avons pas vu dans les leucocytes.

Nous sommes donc en présence d'un cas de coma palustre chez une femme enceinte de cinq mois, avec hémorragies capillaires multiples, mais particulièrement marquées au niveau du placenta. A la faveur de ces ruptures vasculaires, quelques hématozoaires ont pu passer dans la circulation fœtale, et y poursuivre leur développement puisque nous avons constaté la présence d'une rosace.

Comparateur à quatre tubes pour le dosage de la quinine dans les urines, à l'aide du réactif de Tanret et d'une solution titrée de quinine,

Par M. Robineau

Dans une précédente communication à la *Société de Pathologie exotique* (séance du 9 décembre 1925) nous avons étudié le dosage instantané de la quinine dans l'urine à l'aide d'une échelle opacimétrique étalonnée.

Nous employions dans cette méthode de dosage une série de tubes contenant chacun un précipité-type étalonné correspondant à 1/10.000e, 1/20.000e, 1/50.000e, 1/75.000e, 1/150.000e de quinine.

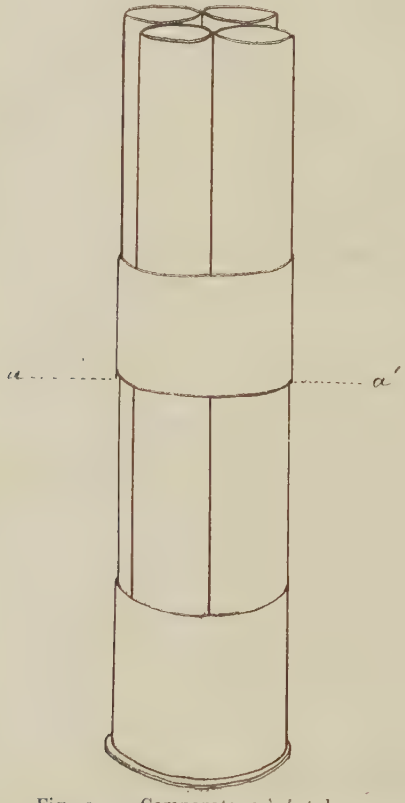


Fig. 1. — Comparateur à 4 tubes.
Le collier supérieur est disposé de telle sorte que son bord inférieure *aa'* corresponde à 10 cc. dans chaque tube.

Ce procédé, expérimenté à l'occasion de la vérification de la quininisation préventive dans les troupes du Maroc, comme méthode personnelle pour l'étude du rythme d'élimination de la quinine, ne donnait qu'avec une approximation trop large la quantité de quinine contenue dans l'urine, et, de plus, nécessitait le transport de nombreux tubes à essais qui se brisaient fréquemment dans les cahots des transports sur piste.

Serrant de plus près la question, après de multiples recherches, nous avons été conduit à construire un appareil très simple, auquel nous avons donné le nom de comparateur.

Ce comparateur (fig. 1) se compose de quatre tubes à essais de même verre, de même diamètre, et dont les parois ont la même épaisseur. Ces tubes sont maintenus en place par deux colliers métalliques dont l'inférieur est muni d'un fond.

Le collier supérieur est disposé de telle sorte que sa limite inférieure corresponde à une quantité de 10 cm³ de liquide introduit dans les tubes.

Considérons une coupe horizontale de l'appareil passant entre les deux colliers : on aura une section horizontale des quatre tubes à essais (voir schéma fig. 2).

Dans les tubes A et B on introduit 10 cm³ d'urine à expertiser en versant de l'urine jusqu'à ce qu'elle affleure le bord infé-

rieur du collier supérieur, et, de la même manière, 10 cm³ d'eau dans les tubes C et D.

Dans le tube B, on ajoute XX gouttes de réactif de Tanret : En présence de la quinine, il se produit un précipité qui est proportionnel à la quantité de ce produit contenue dans l'urine, à condition toutefois que *toute* la quinine soit précipitée, c'est-à-dire

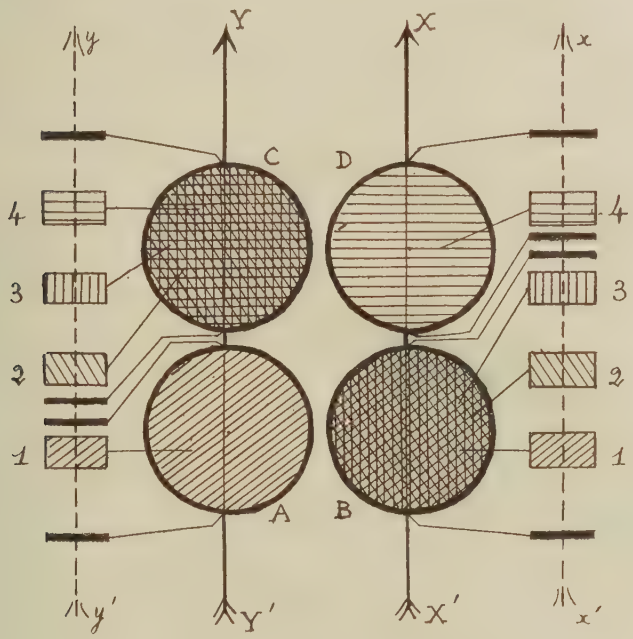


Fig. 2. — *Schéma de la marche des rayons visuels dans le comparateur à quatre tubes.*

Les quatre cercles représentent la surface de section horizontale des quatre tubes du comparateur (A, B, C et D).

Marche normale des rayons visuels : Y'Y et X'X.

Les flèches *y'y* et *x'x* schématisent en les décomposant les écrans liquides ou solides (verres des tubes à essais) traversés respectivement par les rayons visuels YY' et X'X : à gauche : 1 Urine, 2 Réactif de Tanret, 3 Quinine titrée à 1/5000, 4 Eau ; à droite : 1 Urine, 2 R. de Tanret, 3 Quinine à doser, 4 Eau ; les bandes noires intercalaires correspondent à la paroi des tubes.

que le réactif de Tanret soit en excès. Nous avons constaté expérimentalement que cette condition est *toujours* remplie avec une dose de XX gouttes de réactif.

Puis on verse XX gouttes de ce même réactif dans l'eau du tube C.

Il suffit alors de faire tomber goutte à goutte une solution de quinine à 1/5.000 dans le tube C, en agitant après la chute de chaque goutte, puis en comparant l'opacité totale des deux tubes A + C avec l'opacité totale des deux tubes B + D, jusqu'à ce qu'on obtienne l'équivalence des teintes.

Cette équivalence est réalisée au moment où le rayon visuel Y'Y, traversant les tubes A + C rencontre les mêmes écrans liquides que le rayon X'X traversant les tubes B — D, quel que soit l'ordre d'interposition de ces écrans.

Or le rayon visuel X'X rencontre successivement :

a) le tube B contenant :

Urine	Ecran 1
Tanret	Ecran 2
Précipité de quinine	Ecran 3

b) le tube D contenant :

Eau	Ecran 4

et le rayon visuel Y'Y rencontre successivement :

a) Le tube A contenant :

Urine	Ecran 1

b) le tube C contenant :

Tanret	Ecran 2
Précipité de quinine titrée .	Ecran 3
Eau	Ecran 4

Si les deux teintes sont équivalentes, c'est que le précipité contenu dans le tube B (quinine à doser) est égal au précipité contenu dans le tube C (solution titrée à 1/5.000). Ce précipité correspond au nombre de gouttes versées et il suffit d'une table pour en estimer immédiatement la valeur.

Il va sans dire que le réactif de TANRET et la solution de quinine à 1/5.000 doivent être distribués avec des compte-gouttes distincts et de calibre normal.

Il peut arriver que la quantité de quinine contenue dans l'urine soit trop considérable. La comparaison des opacités des deux groupes de tubes devient dès lors impossible. Il suffit dans ce cas de diluer au quart ou au dixième, et de tenir compte de cette dilution à la lecture de la table.

Cette table que nous donnons ici, est établie pour un nombre de gouttes variant de 1 à 100. Au-dessus de 100 gouttes, l'opacité est telle qu'une dilution devient nécessaire, ainsi que nous l'avons dit plus haut.

Ce comparateur, très simple, nous a été d'un usage facile et rapide pour le dosage approximatif de la quinine dans les urines.

Tableau *indiquant en g. la quantité de quinine par litre, suivant le nombre de gouttes de solution à 1/5.000 précipitée, nécessaire pour obtenir l'équivalence des teintes.*

Nombre de gouttes	Quantité de quinine	Nombre de gouttes	Quantité de quinine	Nombre de gouttes	Quantité de quinine	Nombre de gouttes	Quantité de quinine
1	0,00111	26	0,02886	51	0,05661	76	0,08436
2	0,00222	27	0,02997	52	0,05772	77	0,08547
3	0,00333	28	0,03108	53	0,05883	78	0,08658
4	0,00444	29	0,03219	54	0,05994	79	0,08769
5	0,00555	30	0,03330	55	0,06105	80	0,08880
6	0,00666	31	0,03341	56	0,06216	81	0,08991
7	0,00777	32	0,03552	57	0,06327	82	0,09102
8	0,00888	33	0,03663	58	0,06438	83	0,09213
9	0,00999	34	0,03774	59	0,06549	84	0,09324
10	0,01110	35	0,03885	60	0,06660	85	0,09435
11	0,01221	36	0,03996	61	0,06771	86	0,09546
12	0,01332	37	0,04107	62	0,06882	87	0,09657
13	0,01443	38	0,04218	63	0,06993	88	0,09768
14	0,01554	39	0,04329	64	0,07104	89	0,09879
15	0,01665	40	0,04440	65	0,07215	90	0,09990
16	0,01776	41	0,04551	66	0,07326	91	0,10101
17	0,01887	42	0,04662	67	0,07437	92	0,10212
18	0,01998	43	0,04773	68	0,07548	93	0,10323
19	0,02109	44	0,04884	69	0,07659	94	0,10434
20	0,02220	45	0,04995	70	0,07770	95	0,10545
21	0,02331	46	0,05106	71	0,07881	96	0,10656
22	0,02442	47	0,05117	72	0,07992	97	0,10767
23	0,02553	48	0,05328	73	0,08103	98	0,10878
24	0,02664	49	0,05439	74	0,08214	99	0,10989
25	0,02775	50	0,05550	75	0,08325	100	0,11100

La lutte antipiroplasmique dans le gouvernement de Pétrograde (Léningrade) en 1926,

(*Note préliminaire*).

Par W. L. Yakimoff.

L'année 1926, est la quatrième de la lutte antipiroplasmique (agent étiologique *Babesiella bovis* Babes, 1888) dans le gouvernement de Pétrograde (Léningrade). Cette année la lutte a eu deux objectifs : 1° le traitement des animaux malades et 2° l'immunisation d'après la méthode de Theiler (« theilerisation »).

L'épizootie était plus sévère que les années précédentes : à cause de l'absence de fourrage pendant l'hiver, au printemps, les bovidés étaient maigres et faibles. En effet, la mortalité de la piroplasmose naturelle en 1925 a été de 39,8 o/o, en 1926 de 50

à 60 o/o. Cette cause influe aussi sur le traitement, comme nous le verrons plus loin.

Nous avons enregistré, en somme, 738 animaux malades dans le district Lodeinoé Polé, où nous travaillâmes.

Les remèdes spécifiques employés ont été : l'ichtargan (de la fabrique *Ichtyol-Gesellschaft* CORDES, HERMANNI et Cie, Hamburg), le protargol (de la fabrique BAYER et Cie, Löverkusen près Cologne), l'arrhénal (de la fabrique MERK, Darmstadt), l'albargine (de la fabrique MEISTER LUCIUS et BRÜNNIG, Höchst-sur-Mein, l'argoflavine (de la fabrique L. CASSELLA et Cie, Francfort-sur-Mein), et le novosilberarsolan (de la fabrique *Anilintrust* à Moscou).

Le nombre des animaux traités a été de 608.

L'ichtargan, le protargol, l'albargine, l'argoflavine et le novosilberarsolan sont injectés dans la veine ; l'arrhénal sous la peau.

Les doses utilisées furent : pour l'ichtargan 1-1,5 et même 2 g., l'albargine 1-1,5 g., le protargol 1,5-2 g., le novosilberarsolan 1 g., l'argoflavine 1-1,5 g. et l'arrhénal (sous la peau) 3 g. Si l'urine rouge ne disparaît pas 24 et surtout 36 h. après l'injection du remède spécifique, il faudra une injection nouvelle de la même dose (ou un peu moins) du même remède ou, quelquefois d'un autre.

TABLEAU

Remèdes	Bovidés indigènes			Bovidés importés			Total		
	Nombre			Nombre			Nombre		
	des animaux traités	des animaux morts	o/o de mortalité	des animaux traités	des animaux morts	o/o de mortalité	des animaux traités	des animaux morts	o/o de mortalité
Ichtargan	241	15 (2 sacrifiés)	6,2	40	5	12,5	281	20 (2 sacrifiés)	7,1
Ichtargan + arrhénal	3	2	66,6	1	1	100	4	3	75,0
Protargol	100	12	12	7	2	28,5	107	14	13,0
Protargol + ichtargan	1	—	—	—	-	—	1	—	—
» + arrhénal	3	1	33,3	—	—	—	3	1	33,3
Albargine	6	1	16,6	—	—	—	6	1	16,6
Albargine + arrhénal	1	1	100	—	—	—	1	1	100
Argoflavine	2		—	—	—	—	2	—	—
Silbernovarsolan	3	1	33,3	—	—	—	3	1	33,3
Silbernovarsolan + ichtargan	—	—	—	2	—	—	2	—	—
Arrhénal	186	19	7,5	12	1	8,3	198	20	9,6
Total	546	52 (2 sacrifiés)	9,3	62	9	14,5	608	61	10,0

Nous donnons ci-dessus le tableau des résultats de notre traitement en 1926.

Nous voyons que l'ichtargan, comme l'année passée, s'est montré le meilleur remède (7,1 o/o de la mortalité). Après lui, vient l'arrhénal (9,1 o/o de la mortalité). Le protargol a donné 13,0 o/o ; nous croyons qu'il faudra augmenter la dose. A propos de l'albargine et de l'argoflavine, de nouvelles recherches sont désirables. Le silbernovoarsolan doit être abandonné.

Nous estimons que les meilleurs agents pour le traitement de la babésiellose (due à *Babesiella bovis* Babes, 1888) sont les sels d'argent (1).

Service de Protozoologie de l'Institut vétérinaire-bactériologique ; chef du service :
Prof. W. L. Yakimoff.

Eléments présentant les caractères d'un protozoaire sanguicole observés chez le chimpanzé,

Par R. Deschiens, H. Limousin et J. Troisic.

Nous avons observé, en décembre 1925, dans le sang périphérique d'une jeune femelle de Chimpanzé (*Anthropopithecus troglodytes*), Antinea, présentant une dysenterie bacillaire et en cours de traitement par le Stovarsol sodique (2), un élément dont nous donnons plus loin la description. Bien que cet unique élément présentât les caractères morphologiques et tinctoriaux d'un protozoaire sanguicole, il nous sembla prudent d'attendre des données nouvelles avant de le signaler.

De nouveaux frottis de sang du Chimpanzé Antinea, ne donnèrent aucun résultat. Cependant, en mai 1927, le vétérinaire-major Delorme, de l'Institut Pasteur de Kindia, de passage à Paris, auquel nous avons montré une photographie de notre préparation, nous déclara avoir observé à Kindia, dans le sang de chimpanzés, des éléments identiques à celui que nous avions décelé. Cette confirmation nous a engagé à publier cette note.

L'élément que nous avons observé sur frottis sec de sang, coloré au May Grünwald Giemsa, présente un aspect vermi-

(1) En outre du *Babesiella bovis* Babes, 1888, nous avons trouvé, dans le district Lodeinoé Polé, un autre piroplasme : *Babesiella karelica* n. sp.

(2) Ce singe appartenait à la singerie de l'Institut Pasteur de Paris, Fondation de la Princesse Marie de Grèce.

forme, il est légèrement contourné en S italique, ses extrémités sont tronquées et il mesure 21 μ × 1 μ.

On y distingue, se succédant dans l'ordre indiqué : deux granules se colorant en rouge violacé, séparés par une zone claire, puis deux masses à extrémités obtuses occupant toute la largeur de l'élément et mesurant 8 μ et 5 μ ; ces deux masses sont séparées par une zone claire ; la portion terminale de l'élément est également constituée par une zone claire ; les deux masses et les deux granules offrent les caractères tinctoriaux des noyaux et les zones claires ceux du cytoplasme.

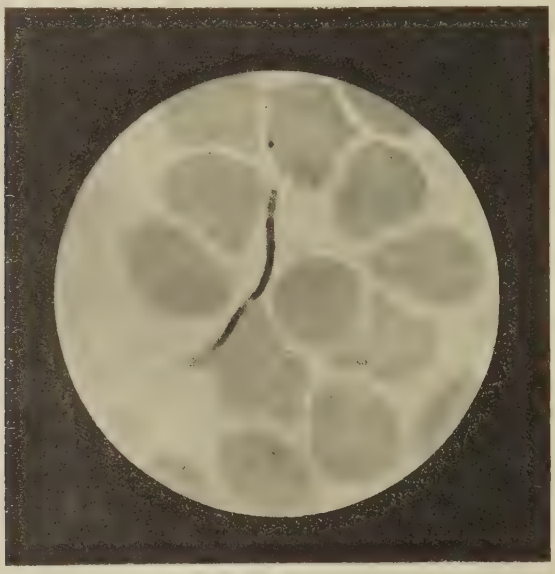


Fig. 1. — Corpuscule observé chez le Chimpanzé, *Sergentella anthropopitheci* n. sp. (?). Les hématies du Chimpanzé ont un diamètre de 10 μ environ. — G. 1900 diamètres (photomicrographie Jantet).

L'hypothèse d'un corps étranger superposé au frottis est à écarter, car le corpuscule observé est dans le plan des hématies ; il ne semble pas non plus qu'il s'agisse d'une souillure accidentelle de la goutte de sang étalée, puisque DELORME a observé à Kindia des éléments identiques.

L'élément rencontré provient donc bien du sang. Il ne semble pas qu'on soit en présence d'une hématie altérée, étant donné la présence de masses présentant les caractères tinctoriaux des noyaux des Protozoaires. Cet élément ne s'identifie pas aux

différents corps vermiformes et probablement de nature végétale signalés par plusieurs auteurs et figurés dans le Traité de Protozoologie de Wenyon ; il ne s'identifie pas davantage aux microfilaires dont les dimensions sont bien plus considérables (200 μ) et qui présentent des cellules embryonnaires et une structure caractéristique ; s'il s'agit d'un parasite, il doit donc être rattaché aux protozoaires animaux. Sa forme allongée, ses extrémités tronquées, ses dimensions, ses masses nucléaires, le distinguent des sporozoïtes et des flagelles (microgamètes) des plasmodies ; la séparation avec les hémogrégarines et en particulier avec les formes vermiculaires d'*Hæmogregarina hominis* Krempf 1917, est plus difficile à faire, mais, bien que les dimensions d'*Hæmogregarina hominis* soient voisines (20 μ × 1,5 μ) l'infection par une hémogrégarine paraît devoir être écartée étant donné : la rareté des infections à hémogrégarines chez les mammifères, l'absence de parasites dans les hématies, le caractère du noyau chez les hémogrégarines et l'aspect tronqué des extrémités de l'élément observé par nous.

Cet élément se rapproche davantage du parasite observé par Sergent en 1903 dans le sang d'un indigène de l'Afrique du Nord et désigné sous le nom de *Sergentella hominis* par Brumpt en 1910. L'étude comparée du corpuscule observé et de frottis de sang à *Sergentella* que nous a confiés M. le Prof. Mesnil, indique une certaine similitude dans l'aspect général, mais aussi des différences très nettes. *Sergentella hominis* mesure de 36 à 45 μ × 1 à 1,5 μ ; ses extrémités sont effilées, son noyau se colore mal par la méthode de Romanowski et parfois ne se colore pas. Ces caractères différencient les corps de Sergent de celui que nous étudions.

Perekropov, en 1925 a décrit dans le sang d'une femme de Saratov, présentant des symptômes de paludisme chronique avec anémie, « quelques parasites vermiformes » qu'il rattache au genre *Sergentella*. Ces « parasites » décrits sous le nom de *Sergentella yakimovi* ont une extrémité obtuse et l'autre effilée, ils mesurent 31 μ × 1,25 μ et présentent parfois deux masses nucléaires, leur structure, leurs dimensions et l'aspect des noyaux d'après les dessins, d'ailleurs shématiques, de Perekropov, les séparent du corpuscule observé chez le Chimpanzé et pourraient se rapporter à une forme vermiculaire d'hémogrégarine.

C'est donc avec *Sergentella hominis*, non admis d'ailleurs par tous les auteurs comme protozoaire sanguicole évident, que le corpuscule que nous avons observé présente les plus grandes analogies ; aussi proposons-nous de le rattacher aux corps des

SERGENT ; et pour le cas où la nature parasitaire de ces éléments serait établie, proposons-nous de désigner le corpuscule que nous avons observé sous le nom de *Sergentella anthropopitheci* n. sp.

Institut Pasteur, Laboratoire de Protozoologie.

BIBLIOGRAPHIE

PEREKROPOV C. L. — Zur Frage über die Parasiten von Typus *Sergentella Rev. Microbiol. u. Epidemiologie,* Saratov, 1925, t. IV, fasc. IV, p. 137.

SERGENT EDM. — Sur un nouveau protozoaire parasite ectoglobulaire du sang de l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, t. LV, pp. 1163-1165, 1 fig.

WENYON C. — Protozoology, Londres, 1926, t. I, p. 1049.

Contribution à l'étude de la « formol-gélification » dans la syphilis et le kala-azar,

Par E. QUÉMÉNER.

Dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* du 16 janvier 1921, GATÉ et PAPACOSTAS donnent la technique à suivre pour obtenir avec le sang des syphilitiques une réaction d'une lecture facile et plus facile à exécuter que la réaction de WASSERMANN. Elle consiste à : 1° prélever aseptiquement 6 à 8 cm³ de sang veineux ; 2° les déposer dans un tube à essai stérilisé ; 3° prélever 1 cm³ de sérum *très clair* à l'aide d'une pipette stérilisée et le déposer dans un deuxième tube à essai stérilisé ; 4° ajouter II à III gouttes de formol.

Au bout de 24 à 30 h., à la température du laboratoire la réaction est positive s'il y a gélification, négative si le sérum reste fluide, au delà de 30 h. elle n'a plus de valeur.

Deux tubes à essai, une pipette, une seringue de 10 cm³, une aiguille et du formol constituent donc tout l'outillage nécessaire. La simplicité des moyens à employer et de la technique à suivre nous a séduit et voici nos conclusions d'après les 200 observations faites, en 1925 et 1926, avec la collaboration de notre officier de santé, M. NADESSIN :

1° La réaction de GATÉ-PAPACOSTAS a le mérite d'être d'une *facilité d'exécution* telle qu'on peut la faire dans les coins de brousse les plus reculés. Il n'est point besoin d'étuve, d'anti-

gène, de surveillance de tous les instants ; la température du laboratoire n'influe pas ;

2° Elle nous a permis de constater que la *vitesse de séparation* du sérum et du caillot semble directement *proportionnelle à la virulence* de l'infection. La séparation se fait en moins de 2 h. chez ceux qui sont très infectés, en 6 ou 7 h. chez ceux qui sont moins atteints ;

3° Les réactions sont nettes, en général, au bout de 24 h. à la température ordinaire : les réactions fortement positives 15 m. après l'addition du formol. Les réactions positives s'observent dans la moyenne des cas entre 15 et 20 h. ; les réactions faiblement positives entre 20 et 28 h. ;

4° La coloration du coagulum est d'un blanc nacré ou d'un blanc grisâtre ; elle est toujours d'un blanc nacré dans le kala-azar ; elle serait plutôt d'un blanc grisâtre dans la syphilis et de nombreuses autres affections ;

5° La réaction est négative dans les 25 premiers jours de l'apparition du chancre ou chez les syphilitiques en cours de traitement. Elle est positive dans 50 o/o des cas environ de syphilis secondaire ou tertiaire. Elle est toujours positive dans le kala-azar non traité ;

6° Presque tous les malades ayant présenté une réaction positive ont été améliorés par le traitement antisyphilitique (cyanure, puis 914). Si donc la réaction de Gaté-Papacostas se rencontre dans de nombreuses affections, elle ne doit pas être négligée, et peut contribuer à justifier l'application du traitement mercuriel et arsenical.

Hôpital de Karikal, Indes françaises.

La formol-gélification dans la trypanosomiase humaine.

Par G. Ledentu et M. Vaucel

La réaction de Gaté-Papacostas ou recherche de la gélification de 1 cm³ de sérum clair, par l'addition de 11 gouttes de formol à 40 o/o a été décrite par ses auteurs en novembre 1920 et considérée par eux comme une nouvelle séro-réaction de la syphilis.

Comme la réaction de Wassermann et ses dérivées, mais cependant en plus grand nombre, la formol-gélification fournit des résultats positifs également dans plusieurs états infectieux, comme le paludisme, la pneumonie, la scarlatine, la lèpre, la

tuberculose, etc... et elle a pu être considérée par CAMPOS, NAPIER et MILLS comme pathognomonique du kala-azar, en tenant compte de l'opacité accompagnant la gélification.

En médecine vétérinaire, la réaction de GATÉ-PAPACOSTAS a été utilisée avec succès par différents auteurs (PLANTUREUX, SPACKMAN, KNOWLES) pour le diagnostic des trypanosomiases des chameaux (debab et surra).

D'après HORNBY et PLANTUREUX, les résultats seraient trop inconstants pour être d'une utilité quelconque dans le diagnostic des trypanosomiases des bovidés. Et NICOLAS arrive aux mêmes conclusions, en ce qui concerne la dourine des chevaux.

A notre connaissance, la formol-gélification n'avait pas encore été étudiée dans la trypanosomiase humaine. Nos observations ont porté sur le sérum clair, provenant de la rétraction du caillot, à l'exclusion du sérum obtenu par centrifugation du sang citraté que des essais comparatifs nous ont montré susceptible de se gélifier très rapidement dans la presque totalité des cas.

A) *Indigènes trypanosomés non traités* (*1re période*). — 41 malades avec présence de trypanosomes dans le système hémo-lymphatique et intégrité du liquide céphalo-rachidien.

Réactions positives : 100 o/o.

Délai moyen de la gélification du sérum : 7 m.

Temps maximum : 20 m. ; temps minimum : 1 m.

La réaction a été pratiquée à nouveau, chez 17 malades après administration du traitement (atoxyl, tryparsamide, trypanarsyl...), et dans l'immense majorité des cas (14 cas 17), nous avons vu le délai de prise en gelée du sérum augmenter avec le temps, à partir du début du traitement.

Chez ces 17 malades, la moyenne du temps de gélification est passée de 7 m. à 3 h. :

OBS. I. — GATSONÉ (F. 58).

13 décembre 1926 : ganglions 0T ; sang + T. Liquide céphalo-rachidien : 0 cellules, 0,15 albumine, 0T. Réaction de GATÉ avant traitement = + 5 minutes. Le malade reçoit 5 g. d'atoxyl.

7 février 1927 : réaction de GATÉ = + 1 h. 40, sang 0T.

21 mars 1927 : réaction de GATÉ = + 3 h., sang 0T.

OBS. II. — MESSINGA (C. 420).

18 décembre 1926 : ganglions 0T ; sang + T. Liquide céphalo-rachidien : 0 cellules, 0,25 albumine, 0T. Réaction de GATÉ avant traitement = + 5 m. On injecte 28 g. 60 de trypanarsyl intraveineux.

10 mars 1927 : réaction de GATÉ = + 20 m., sang 0T.

23 mars 1927 : réaction de GATÉ = + 30 m. ; sang. 0T.

20 avril 1927 : réaction de GATÉ = + 1 h., sang 0T.

Mais la réapparition des trypanosomes, après échec du traitement, ne modifie plus cette augmentation du délai de positivité (2 cas).

Obs. III. — Kitambou (F. 79).

15 février 1927 : ganglions + T ; sang + T. Liquide céphalo-rachidien : 6 cellules, 0,20 albumine, 0T. Réaction de Gaté avant traitement = + 4 m.

Le malade reçoit 14 g. d'un produit arsenical nouveau à l'étude.

9 avril 1927 : sang = +, réaction de Gaté = + 2 h.

Obs. IV. — Bopouma (F. 81).

15 février 1927 : ganglion + T; sang + T. Liquide céphalo-rachidien : 4 cellules, 0,20 albumine, 0T. Réaction de Gaté avant traitement = + 7 m. On injecte dans les veines 11 g. 90 d'un produit arsenical nouveau.

9 avril 1927 : sang + T. Réaction de Gaté = + 1 h.

De même, la diminution du délai de gélification du sérum ou sa non-modification, après traitement (éventualités tout à fait exceptionnelles) ne paraissent pas comporter un pronostic de rechute, au moins à brève échéance.

Obs. V. — Koundjou (F. 59).

28 décembre 1926 : ganglions + T; sang + T. Liquide céphalo-rachidien : 2 cellules. 0,10 albumine, 0T. Réaction de Gaté avant traitement = 20 m.

Le malade reçoit 5 g. d'atoxyl et 0,36 d'émétique.

7 février 1927 : réaction de Gaté = + 5 m., sang 0T.

21 mars 1927 : réaction de Gaté = + 5 m., sang 0T.

19 avril 1927 : réaction de Gaté = + 5 m., sang 0T.

9 mai 1927 : réaction de Gaté = + 10 m., sang 0T.

B) *Indigènes trypanosomés non traités (2e période).* — 25 malades présentant une altération marquée du liquide céphalo-rachidien, avec ou sans présence de trypanosomes.

Délai moyen de la gélification du sérum : 1 h. 30.

Temps maximum : 7 h. (ganglions oT, sang oT. Liquide céphalo-rachidien : 380 cellules, 0,55 albumine, oT).

Temps minimum : 1 m. (ganglions + T ; sang + T. Liquide céphalo-rachidien + T).

10 de ces malades étaient porteurs de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien :

Délai moyen de la gélification : 25 m.

Temps maximum : 1 h. 30 (ganglions oT, sang oT).

Temps minimum : 1 m. (ganglions + T; sang + T).

Chez les 15 autres malades le délai moyen : 2 h. 30.

Temps maximum : 7 h. (ganglions oT, sang oT, liquide céphalo-rachidien 380 cellules, 0,55 albumine, oT).

Temps mininum : 5 m. (ganglions + T, sang + T, liquide céphalo-rachidien 138 cellules, 0,55 albumine, oT).

Chez 4 malades la réaction a été pratiquée à nouveau après traitement : 3 fois nous avons noté une augmentation du délai

de gélification correspondant avec l'amélioration clinique et rachidienne.

OBS. VI. — YANDOUKA (F. 71).

10 février 1927 : ganglions + T, sang + T. Liquide céphalo-rachidien : 112 cellules, 0,20 albumine, + T. Réaction de GATÉ avant traitement : 1 m.

La malade reçoit 10 g. 50 de 270 FOURNEAU.

13 avril 1927 : ganglions 0T, sang 0T. Liquide céphalo-rachidien : 22 cellules, 0,15 albumine, 0T. Réaction de GATÉ = + 45 m.

OBS. VII. — ELUIGA (F. 68).

7 février 1927 : ganglion 0T, sang 0T. Liquide céphalo-rachidien : 208 cellules, 0,45 albumine, + T. Réaction de GATÉ avant traitement : 20 m.

Administration de 18 g. 50 de tryparsamide.

25 avril 1927 : ganglions 0T, sang 0T. Liquide céphalo rachidien : 40 cellules, 0,20 albumine, 0T. Réaction de GATÉ : + 2 h. 30.

Chez le 4e malade, le temps de la réaction n'a pas varié, malgré l'amélioration liquidienne (45 m.).

A) *Indigènes trypanosomés déjà traités (1re période).* — 156 malades, 104 fois le sérum a gélifié en plus d'une demi-heure.

6 fois seulement la réaction a été positive en moins de 30 m., malgré une centrifugation négative.

OBS. VIII. — KADIZA (F. 27).

3 août 1926 : ganglion + T, sang 0T. Liquide céphalo-rachidien : 5 cellules, 0,20 albumine, 0T.

La malade reçoit 11 g. 30 de tryparsamide.

17 décembre 1926 : ganglion 0T, sang 0T. Liquide céphalo-rachidien : 2 cellules, 0,20 albumine, 0T. Réaction de GATÉ = + 5 m.

8 avril 1927 : sang 0T. Réaction de GATÉ = + 5 m.

Chez un malade arséno-résistant, traité successivement, sans succès, par l'atoxyl, la tryparsamide, l'acétylarsan, puis de nouveau la tryparsamide, la réaction a toujours été positive en 5 m. ; 6 m. ; 10 m., chaque fois la centrifugation montrant des trypanosomes.

Le délai moyen de la gélification chez ces 110 malades traités a été de 6 à 10 h.

46 malades avaient une réaction négative en 24-48 h.

La continuation du traitement ne modifie que très peu le temps de gélification, et dans des limites qui ne peuvent permettre aucun pronostic.

Deux fois nous avons vu la réaction devenir négative, parallèlement à l'apparence de guérison clinique, sanguine et liquidienne.

Par contre, une réaction négative d'emblée ou obtenue par le traitement peut ne pas être une preuve de guérison définitive (1 cas).

Obs. IX. — Makombi (C. 388).
27 novembre 1926 : ganglions + T, sang 0T. Liquide céphalo rachidien : 7 cellules, 0,10 albumine, 0T.
Traitement à l'atoxyl = 6 g. 60.
7 février 1927 : sang = 0T. Réaction de Gaté = — 24 h.
14 mars 1927 : sang 0T. Réaction de Gaté = — 24 h.
19 avril 1927 : sang = + T. Réaction de Gaté = — 24 h.

B) *Indigènes trypanosomés déjà traités (2e période).* — 76 malades, 2 fois seulement la réaction a été positive en moins d'une demi-heure, chez deux malades ayant cessé tout traitement, l'un depuis 1 an, le second depuis 5 ans, et présentant tous deux les apparences de la guérison avec centrifugations négatives et liquide céphalo-rachidien normal.

26 réactions furent négatives en plus de 24 h. (34 o/o).

48 réactions furent positives en 4 h. environ (63 o/o).

Ici encore, nous avons observé l'augmentation du délai de gélification avec la continuation ou la reprise du traitement. Dans 2 cas la réaction devint négative.

Enfin, une seule fois, la réaction, négative, redevint positive, en même temps qu'une rechute sanguine se produisait, que la précédente réaction n'avait pas permis de prévoir.

Obs. X. — M'Bombo (S. 63).
17 juillet 1926 : ganglions 0T, centrifugation 0T. Liquide céphalo-rachidien : 97 cellules, 0,40 albumine, 0T.
Le malade reçoit 17 g. de tryparsamide.
8 octobre 1926 : sang 0T. Liquide céphalo-rachidien : 23 cellules, 0,30 albumine, 0T. Réaction de Gaté +.
Reprise du traitement : tryparsamide = 23 g. 75.
11 février 1927 : sang 0T. Liquide céphalo-rachidien, 20 cellules, 0,30 albumine, 0T. Réaction de Gaté = + 14 h.
25 février 1927 : sang 0T Réaction de Gaté = + 24 h.
8 avril 1927 : sang + T. Réaction de Gaté = + 3 h.

La formol-gélification chez les Européens

83 réactions : 11 réactions positives; 72 réactions négatives.

Des 72 réactions négatives, 7 seulement concernent d'anciens trypanosomés traités et stérilisés; les autres ont été pratiquées pour recherche de la syphilis, parallèlement à la réaction de Hecht.

Les 11 réactions positives se répartissent ainsi :

8 d'entre elles accompagnent un Hecht également positif, chez des individus syphilitiques, non trypanosomés. La moyenne du temps de gélification est de 10 h.

2 sérums positifs en 2 h. 30 et 3 h. appartiennent à 2 anciens trypanosomés, paraissant stérilisés et sans manifestations syphilitiques.

La onzième réaction a été positive en 5 m., et a permis de dépister une trypanosomiase complètement insoupçonnée :

OBS. XI. — M. S..., habitant depuis 3 ans dans une région contaminée, vient consulter à Brazzaville pour paralysie faciale. Il n'a pas de ganglions ; il n'a observé ni trypanides, ni hyperesthésie profonde, signes que connaissent bien tous les Européens de ces régions.

Le médecin traitant pense à la syphilis et demande une réaction de BORDET-WASSERMANN, qui est faiblement positive (le malade nie tout antécédent), mais la formol-gélification est positive en 5 m.

Cette particularité, observée chez des trypanosomés en première période, nous met en éveil et nous avisons le médecin traitant qu'il y aurait lieu de revoir le malade au point de vue trypanosomiase.

L'examen ne peut être fait que 15 jours plus tard. Le malade présente, à ce moment, un seul ganglion à la base du cou ; la lymphe contient des trypanosomes. La centrifugation est également positive.

Au total 10 Européens trypanosomés ou anciens trypanosomés.

9 anciens trypanosomés traités et stérilisés : 2 réactions positives (2 h. 30 et 3 h.) ; 7 réactions négatives.

1 trypanosomé non traité : 1 réaction positive en 5 m.

LA FORMOL-GÉLIFICATION CHEZ LES INDIGÈNES NON TRYPANOSOMÉS

45 réactions : 29 réactions positives ; moyenne : 4 h. ; 16 réactions négatives.

8 fois la formol-gélification a été positive en moins de 30 m., et toujours chez des sujets suspects, porteurs de ganglions cervicaux, et dépistés cliniquement lors de visites systématiques d'indigènes. Malgré la ponction ganglionnaire et la centrifugation négatives, il est infiniment probable que ces individus étaient trypanosomés.

Ils n'ont malheureusement pas pu être retrouvés et examinés à nouveau, après connaissance du résultat de la formol-gélification.

Le 24 mai 1927, EPANDZA, jeune garçon de 6 ans est amené par ses parents à l'I. P. B. Il présente de fréquents accès de fièvre, et maigrit de façon continue.

Ponction ganglionnaire et centrifugation négatives.

Liquide céphalo-rachidien = 14,015, 0T.

Le traitement ne paraît pas indiqué.

Cependant la réaction de GATÉ est positive en 5 m.

Un nouvel examen est pratiqué dans l'après-midi, et la ponction ganglionnaire montre des trypanosomes.

Toutes les réactions positives au delà d'une demi-heure ont accompagné des centrifugations négatives et la plupart ont été pratiquées avec des sérums syphilitiques ?

2 malades présentant des spirochètes Duttoni ont eu une réaction négative.

Conclusions

1° La formol-gélification, positive généralement dans la syphilis, très souvent dans un certain nombre d'états infectieux, et d'affections à protozoaires, fréquents dans les régions tropicales, ne paraît pas, considérée qualitativement, être d'un grand intérêt diagnostique aux colonies, chez les indigènes surtout.

2° Considérée dans le temps, c'est-à-dire d'après la plus ou moins grande rapidité de la gélification du sérum, la réaction de Gaté-Papacostas, nous a donné des résultats intéressants dans la maladie du sommeil.

3° Chez les sujets non traités, la formol-gélification est très rapide à la première période de la trypanosomiase : 7 m. en moyenne ; un peu plus lente à la deuxième période : 25 m. environ chez les malades porteurs de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien, plus de 2 h. chez ceux qui ne présentent que des altérations liquidiennes sans présence de trypanosomes.

4° Le délai de gélification augmente dans l'immense majorité des cas sous l'influence du traitement, et la réaction peut même devenir négative.

5° Mais de la rapidité plus ou moins grande, ou de l'absence de gélification, après traitement, on ne peut tirer aucun pronostic. La réapparition des trypanosomes dans le sang, peut s'observer en effet avec une réaction négative ; inversement une gélification encore rapide, n'est pas fatalement l'indice d'une rechute prochaine.

6° En résumé, la réaction de Gaté appliquée à la trypanosomiase, n'offre pas d'intérêt au point de vue pronostic ; elle ne permet ni de prévoir les rechutes, ni d'affirmer la guérison.

Au point de vue diagnostic, par contre, elle constitue, par la rapidité de sa production, un signe de présomption de valeur certaine.

En milieu endémique, la constatation, chez l'indigène, d'une réaction positive, en moins de 30 m. doit faire penser à l'existence de la trypanosomiase ; elle est une indication de répéter les centrifugations et de pratiquer la rachicenthèse.

Chez l'Européen, cette constatation prend une valeur quasi-diagnostique.

Institut Pasteur de Brazzaville.

Parasites intestinaux de l'Inde portugaise,

Par FROILANO DE MELLO.

Les examens de parasites intestinaux, faits pendant les années 1925 et 1926, sur un total de 596 individus donnent les chiffres suivants :

Examens négatifs	3 o/o
Amibes	35 o/o
Flagellés	19 o/o
Blastocystis	16 o/o
Ascaris	75 o/o
Trichocephalus	48 o/o
Ankylostoma et *Necator*	32 o/o
Anguillula	7 o/o
Oxyurus	8 o/o
Tænia solium et *saginata*	2 o/o

Soit, pour les divers départements de Gôa :

ILHAS. — Amibes, 40 o/o ; flagellés, 16 o/o ; *Blastocystis*, 17 o/o ; *Oxyurus*, 5 o/o ; *Ascaris*, 69 o/o ; *Trichocephalus*, 46 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 33 o/o ; *Anguillula*, 8 o/o ; ténias 1 o/o.

BARDEZ. — Amibes, 24 o/o ; flagellés, 22 o/o ; *Ascaris*, 86 o/o ; *Trichocephalus*, 47 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 39 o/o ; *Anguillula*, 8 o/o.

SALCETE. — Amibes, 41 o/o ; flagellés, 10 o/o ; *Blastocystis*, 26 o/o ; *Ascaris*, 64 o/o ; *Trichocephalus*, 50 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 28 o/o ; *Anguillula*, 8 o/o ; *Oxyurus*, 4 o/o.

MORMUGÃO. — Amibes, 67 o/o ; flagellés, 6 o/o ; *Blastocystis*, 6 o/o ; *Ascaris*, 89 o/o ; *Trichocephalus*, 56 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 17 o/o ; *Oxyurus*, 11 o/o.

PERNEM. — Amibes, 31 o/o ; flagellés, 28 o/o ; *Blastocystis*, 16 o/o ; *Ascaris*, 69 o/o ; *Trichocephalus*, 47 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 23 o/o ; *Oxyurus*, 12 o/o.

SANQUELIM. — Amibes, 14 o/o ; flagellés, 25 o/o ; *Blastocystis*, 18 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 39 o/o ; *Ascaris*, 78 o/o ; *Trichocephalus*, 56 o/o ; *Anguillula*, 5 o/o.

SATARY. — Amibes, 41 o/o ; flagellés, 13 o/o ; *Blastocystis*, 5 o/o ; *Ascaris*, 73 o/o ; *Trichocephalus*, 43 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 63 o/o ; *Oxyurus*, 5 o/o ; *Anguillula*, 5 o/o.

SANGUEM. — Amibes, 22 o/o ; flagellés, 28 o/o ; *Blastocystis*, 11 o/o ; *Ascaris*, 88 o/o ; *Trichocephalus*, 55 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 22 o/o.

Canacona. — Amibes, 38 o/o ; flagellés, 25 o/o ; *Blastocystis*, 25 o/o ; *Ascaris*, 84 o/o ; *Trichocephalus*, 62 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 35 o/o.

Quepem. — Amibes, 20 o/o ; flagellés, 4 o/o ; *Ankylostoma* et *Necator*, 24 o/o ; *Ascaris*, 62 o/o ; *Trichocephalus*, 24 o/o ; *Oxyurus*, 2 o/o.

Laboratoire de Bactériologie de l'Ecole de Médecine de Nova Goa.

Note sur les larves de *Culex hortensis* Ficalbi et *Culex apicalis* Adams,

Par H. Galliard.

Au début d'une note parue dans un des derniers numéros de ce bulletin, G. Senevet et M. Prunnelle (1) disent « qu'une certaine confusion semble régner à l'heure actuelle dans les caractères des larves de *Culex hortensis* et *Culex apicalis* ». Il est facile de constater, en effet, que les descriptions et figures qu'en donnent les auteurs ne concordent guère et que les clefs dichotomiques ajoutent encore à la confusion.

Ayant, depuis longtemps déjà, fait de nombreux élevages de *C. hortensis* et *C. apicalis* dans des régions diverses, nous avions observé que cette divergence de vues pouvait s'expliquer par une très grande variabilité de certains caractères, variabilité qui existe non seulement chez des spécimens provenant de localités différentes, mais parfois même chez les individus d'un même élevage.

D'autre part, il nous avait semblé que dans leur ensemble, ces descriptions, faute d'une étude comparative suffisante, pouvaient s'appliquer indifféremment à l'une ou l'autre espèce : on avait, en général, décrit avec une minutie exagérée des caractères identiques ou essentiellement variables et omis de noter les caractères typiques et constants qui, seuls, permettent de différencier ces larves. La clef qu'a donnée Edwards (2) nous paraissant suffisante, sinon rigoureusement exacte, pour faire cette

(1) G. Senevet et M Prunnelle. A propos de la larve de *Culex hortensis* Ficalbi, 1889. *Bull Soc. Path. Exot.*, t. XX, 11 mai 1927, p. 419.

(2) F. W. Edwards. Una revisione delle zanzare delle regioni paleartiche. *Rivista di malariologia,* anno V, 1926, fasc. 3, 4, 5, 6.

distinction, nous avions considéré la question comme jugée lorsque la note de SÉNEVET et PRUNNELLE en a ravivé l'intérêt. C'est pourquoi, sans entrer dans aucune controverse, nous faisons connaître aujourd'hui les conclusions que nous avions tirées de cette étude.

ANTENNES. — Les auteurs insistent beaucoup sur la coloration des antennes comme caractère différentiel ; il semble que ce soit un de ceux qui les aient le plus frappé. Chez *C. apicalis* le tiers supérieur serait foncé, les deux tiers inférieurs clairs avec un anneau foncé au niveau de la base d'implantation sur la tête, et chez *C. hortensis* l'antenne serait à moitié ou entièrement obscure. Or les larves de ce dernier type sont rares : l'antenne entièrement sombre n'existe que chez les larves à pièces chitineuses et à siphon très pigmentés, presque noirs comme nous en avons trouvé au lac de Nino en Corse et à Spa (Ardenne belge). Dans la majorité des cas la coloration des antennes est à peu près la même chez l'une et l'autre espèce, comme d'ailleurs chez presque toutes les larves du genre *Culex*.

De même pour le nombre de soies apicales et subapicales, il y a identité absolue entre les deux espèces à ce point de vue. Il nous semble que l'on a beaucoup discuté un caractère qui se retrouve, identique, chez toutes les larves des groupes *Culex* et *Theobaldia*. Si chez *C. hortensis* cependant, les soies subapicales sont insérées plus loin de l'apex que chez *C. apicalis*, ce caractère n'est cependant pas aussi net que chez *C. mimeticus* et chez les *Theobaldia*.

BRANCHIES DU 9e SEGMENT. — Les descriptions en sont assez variables. LANGERON les trouve plus courtes que la manchette chitineuse du 9e segment dans les deux espèces (1 et 2) et pour EDWARDS elles sont très longues chez *C. apicalis*, à peine plus longues que le 9e segment chez *C. hortensis*. Or on peut dire que chez *C. hortensis* les branchies sont toujours plus longues que le 9e segment et leur longueur varie beaucoup suivant l'élevage. Nous avons trouvé aux environs de Paris des larves de *C. hortensis* avec des branchies de dimensions considérables ayant deux fois au moins la même longueur de l'anneau du 9e segment.

Pour *C. apicalis* les dimensions des papilles anales sont encore plus variables. La longueur dépasse parfois celle du 9e segment, mais elle est très souvent égale ou plus courte. Nous avons même trouvé chez des spécimens recueillis dans l'eau

(1) M. LANGERON. *Arch. Inst. Pasteur Afrique du Nord*, t. I, 1921, p. 377.
(2) M. LANGERON. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. IX, 1916, p. 438.

saumâtre des marais de Debbie, à l'embouchure du Tavignano (Corse orientale) des larves à papilles anales extrêmement courtes, presque globuleuses, ressemblant à celle des aédinés vivant

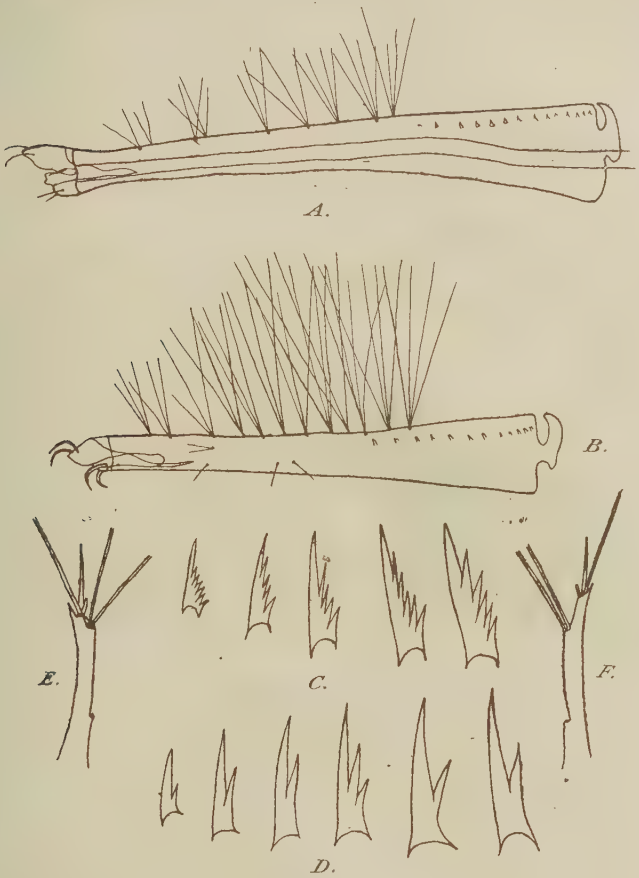


Fig. 1.

A : Siphon de *Culex apicalis* Adams.
B : Siphon de *Culex hortensis* Ficalbi.
CD : Types extrêmes de peignes du siphon chez deux larves de *Culex apicalis* provenant d'un même élevage.
E : Antenne de *Culex apicalis*.
F : Antenne de *Culex hortensis*.

dans les eaux à forte concentration saline. Si l'on considère que la partie anale fait partie de la structure squelettique de la larve, il s'agirait peut-être là d'une variété nouvelle ; mais on peut admettre également une adaptation de certains individus aux conditions extérieures. L'examen des adultes nous a permis

d'adopter la seconde conclusion et de ne pas surcharger la nomenclature déjà bien encombrée. C'est donc un caractère très variable et qu'il est impossible d'utiliser dans une clef dichotomique.

DENTS DU PEIGNE DU SIPHON. — Nous avons cru pendant un temps que la forme de ces dents permettait de reconnaître à première vue nos deux larves, que chez *C. hortensis* on trouvait surtout des dents à 2, 3 ou 4 épines, comme l'ont bien vu SENEVET et PRUNNELLE et que chez *C. apicalis* le type de dents à une seule épine prédominait. S'il en était toujours ainsi la distinction serait facile, mais, ici encore, c'est un caractère qui n'a rien d'absolu. Il n'est constant que pour les larves au 3e stade où les dents sont toutes identiques entre elles et présentent invariablement une seule épine chez *C. apicalis* et deux chez *Culex hortensis*.

Chez la larve adulte la forme des dents varie non seulement avec la localité, mais chez les individus d'un même élevage. Pour *C. apicalis* les variations sont parfois considérables et chez des larves provenant d'un élevage fait à partir de l'œuf, nous avons observé tous les intermédiaires entre le peigne présentant uniquement des dents à une seule épine et le peigne, rare même chez *C. hortensis*, avec des dents à trois, quatre et cinq denticules, jusqu'à six même sur les petites dents basales.

Pour *C. hortensis* les variations sont moins grandes. Le type courant est celui qui est décrit par SÉNEVET et PRUNNELLE ; nous n'y insistons pas. Il est rare que la dent à un seul denticule prédomine. D'ailleurs la forme des dents du peigne est un caractère parfois difficile à apprécier lorsque le siphon est mal orienté dans la préparation.

SIPHON. — C'est l'étude de la morphologie du siphon qui seule, à notre avis, permet de reconnaître la larve à première vue et d'une façon absolue. Chez *C. apicalis* le siphon est très étroit, mais se dilate à son extrémité. Il porte environ dix touffes de soies courtes, les premières un peu plus longues que la largeur du siphon, les dernières plus courtes. Elles sont disposées sur la face ventrale en deux rangées, de part et d'autre de la ligne médiane, groupées deux à deux. De plus l'extrémité du siphon porte deux crochets grêles peu apparents et deux épines courtes.

Chez *C. hortensis* le siphon est large, régulièrement conique et jamais dilaté à son extrémité. L'appareil de fermeture présente quatre grands crochets très développés, très apparents. Les dix touffes de soie qu'il porte sur sa face ventrale sont également caractéristiques : très longues, plus fournies; les premières sont trois ou quatre fois plus longues que la largeur du

siphon, les apicales étant plus courtes. Ces touffes sont disposées également en deux rangées alternantes et les deux premières touffes basales sont insérées plus près de la base, au niveau de l'avant-dernière dent apicale du peigne. De plus le siphon de *C. hortensis* porte sur ses faces latérales, dans sa moitié apicale, trois petites soies ou touffes de soies très courtes et grêles. Ce dernier caractère est absolument constant, on ne le retrouve jamais chez *C. apicalis*.

En résumé, on peut dire que la plupart des caractères décrits chez les larves de *C. apicalis* et *C. hortensis* sont, soit par leur identité, soit par leur trop grande variabilité, insuffisant pour différencier ces deux espèces. Il en est résulté des descriptions vagues et interchangeables. Seuls les caractères que présentent le siphon et ses soies sont vraiment constants et typiques. Et c'est faute d'y avoir suffisamment fait attention que l'on a pu figurer parfois *C. hortensis* sous le nom de *C. apicalis* et inversement.

Travail du laboratoire de parasitologie de la Faculté de Médecine.

L'Hétérodynamie et le rôle de l'athermobiose dans le cycle évolutif de *Plebotomus pappatasii*,

Par E. Roubaud.

J'ai montré précédemment que notre phlébotome indigène *Phl. perniciosus* appartient au type physiologique des insectes homodynames ou d'activité biologique égale et continue, tandis que le *Phl. pappatasii* présente des générations d'activité biologique dissemblable : si l'on met à l'étuve, et dans des conditions d'élevage identiques, les pontes issues des femelles, on constate que certains œufs donnent naissance à des larves actives, évoluant en moins d'un mois en insectes adultes, tandis que d'autres présentent une évolution subitement ralentie au 4e stade ; les larves, parvenues sensiblement à leur croissance définitive, au lieu de se transformer demeurent à l'état torpide, pendant des mois, sans achever leur évolution.

Ce phénomène d'inertie physiologique spontanée, indépendante des circonstances extérieures de température, rentre dans le cadre de ces curieux phénomènes d'asthénobiose que j'ai étu-

dié depuis plusieurs années chez les insectes, en particulier chez les mouches et les moustiques.

L'asthénobiose, qui correspond à une pseudo-hibernation, ou torpeur spontanée indépendante des abaissements thermiques dans son déterminisme immédiat, survient chez le *Phl. pappatasii* avec des caractères bien différents de ceux qu'on observe habituellement chez les muscides et les moustiques. Alors que chez ces derniers les manifestations d'asthénobiose sont le plus souvent cycliques et surviennent comme l'apanage régulier de certaines générations du cycle annuel de l'espèce, chez *Phl. pappatasii* l'asthénobiose est tout à fait irrégulière dans son apparition. Le plus souvent, dans la ponte sélectionnée d'une femelle isolée en cellules, d'après la méthode que nous avons précédemment décrite avec C. BELGOUR, nous voyons quelques individus évoluer en individus actifs, tandis que le plus grand nombre des œufs donnent des larves à évolution torpide. L'hétérodynamie se manifeste ici suivant les différents descendants d'une même femelle et dans la même ponte. Bien plus, étudiant à ce point de vue l'évolution de la descendance de *6* femelles sœurs, toutes issues, comme individus actifs, d'une même mère à descendance hétérodyname, j'ai observé les faits suivants :

2 femelles ont donné une descendance *entièrement formée d'individus actifs*, évoluant tous sans arrêt en moins d'un mois à 28° C. Les 50 ou 60 individus issus des œufs pondus, respectivement les 23 février et 3 mars, sont *tous* éclos au début d'avril. Aucune larve ne reste en diapause.

1 femelle a donné une descendance *mixte*, dans laquelle 5 œufs ont évolué en individus rapides, éclosant en adultes en un mois, tandis que tous les autres œufs donnent des larves torpides qui sont encore au 4e stade après quatre mois de séjour à l'étuve, à 28° C.

3 femelles ont donné une descendance *entièrement formée d'individus inactifs* ; toutes les larves issues des œufs passent en état d'asthénobiose au 4e stade et sont encore à ce stade après plus de quatre mois de séjour à 28° C. Aucune larve n'a évolué de façon active.

Ainsi ces 6 femelles-sœurs se sont comportées, au point de vue de l'évolution de leur descendance, suivant trois types différents : un type actif, un type asthénique et un type mixte.

Or, toutes ces femelles et leurs pontes ont été placées à l'étuve à 28° C., du 12 février au 3 mars. Les milieux d'élevage étaient identiques, les cellules de ponte groupées dans le même bain de sable humide ; le milieu alimentaire était strictement le même pour toutes les cellules (terre de jardin + 1/5 de sang

de cheval, mûri après fermentation en milieu clos pendant 15 jours).

Ainsi, l'hétérodynamie se manifeste chez *Phl. pappatasii* avec des caractères profondément irréguliers et bien différents, en cela, de ce que l'on peut observer habituellement chez les insectes. L'apparition de ces phénomènes d'asthénobiose, curieuse par elle-même, est fort gênante au point de vue des recherches expérimentales que l'on peut désirer poursuivre avec les Phlébotomes d'élevage. On ne peut en effet compter, dans les élevages, que sur un petit nombre d'individus susceptibles de parvenir à l'éclosion dans des délais relativement courts.

J'ai cherché à voir si la *réactivation* des larves inactives pouvait être obtenue par les stimulants normaux : l'anhydrobiose (sécheresse) ou l'athermobiose (froid), qui dans mes précédentes recherches se sont montrés les agents indispensables de la reprise de l'évolution pour les individus en état d'asthénobiose. L'anhydrobiose s'est montré jusqu'ici peu opérante à l'égard des larves de *Phl. pappatasii*. Ces larves sont excessivement sensibles à la dessiccation, et des larves asthéniques placées en milieu progressivement déshydraté sont mortes, pour la plupart, en moins de 18 h.

Au contraire, l'abaissement de la température (athermobiose) correspondant à une dizaine de degrés au-dessous de la moyenne optima d'activité (28° C.) se révèle comme l'agent certain normal de la reprise de l'évolution pour les larves asthéniques. Les expériences suivantes sont absolument démonstratives à cet égard.

Exp. I. — Une femelle à 28° C. pond, le 10 octobre, une cinquantaine d'œufs. Une dizaine d'individus actifs évoluent en temps variant de 37 à 38 jours. Les autres donnent des larves asthéniques qui se maintiennent sans évoluer à 28° C.

Au bout de 5 mois, à température élevée continue, plus de la moitié des larves sont mortes sans évoluer. On place alors les larves restantes à la température plus basse du Laboratoire (16-18° C.) du 4 avril au 1er mai (durée de l'athermobiose environ un mois). Les larves sont ensuite reportées à l'étuve à 28° C. Le 14 mai des nymphes apparaissent et du 24 au 30 mai toutes les larves asthéniques ont achevé leur évolution et donné des adultes.

Exp. II. — Une femelle pond, le 7 décembre, une quarantaine d'œufs. 5 individus seulement évoluent de façon active et donnent des adultes du 11 au 15 février. Toutes les autres larves passent à l'état d'asthénobiose et demeurent sans évoluer à l'étuve à 28° C. On place alors ces larves à la température plus basse du laboratoire (16-18° C.) du 4 avril au 1er mai (durée de l'athermobiose, environ 1 mois). Elles sont ensuite reportées à l'étuve à 28° C. Des nymphes commencent à apparaître le 23 mai et successivement toutes les larves asthéniques se nymphosent. Une éclosion massive

survient dès la fin de mai, qui atteint son maximum vers la mi-juin. Les derniers adultes éclosent le 30 juin.

EXP. III. — Une femelle à l'étuve à 28° C. pond, le 27 février, une quarantaine d'œufs, dont *aucun n'évolue de façon active*. Toutes les larves passent en état d'asthénobiose au 4e stade et demeurent sans évoluer à la température de l'étuve. On place alors ces larves asthéniques à la température plus basse du laboratoire (16-18° C) du 4 avril au 1er mai (durée de l'athermobiose, environ 1 mois) Elles sont ensuites reportées à l'étuve à 28° C. Les premières nymphes commencent à apparaître le 23 mai. D'autres se forment plus tardivement dans le courant de juin. Le 1er juillet il reste encore une dizaine de larves non transformées.

EXP. IV. — Une femelle, à l'étuve à 28° C., pond une quarantaine d'œufs le 16 février, dont *aucun n'évolue de façon active*. Toutes les larves passent au 4e stade en état d'asthénobiose et demeurent sans évoluer à la température de l'étuve. On place alors ces larves asthéniques à la température plus basse du laboratoire (16-18° C.) du 6 avril au 4 juin (durée de l'athermobiose, environ 2 mois). Elles sont ensuite reportées à l'étuve à 28° C. Les premières nymphes se forment le 22 juin. Une éclosion massive survient les 29 et 30 juin. Toutes les larves sont transformées à cette date.

Comme témoins des expériences III et IV, j'ai suivi deux femelles ayant pondu les 12 et 18 février ; les pontes ont été maintenues à l'étuve à 28° C. Les larves au 4e stade passent en état d'asthénobiose et suspendent leur évolution. A partir du 6 avril elles sont placées à température plus basse au laboratoire (16-22° C.) et maintenues ensuite à cette température sans retour à la température élevée de l'étuve. Aucune ne s'est encore transformée après 6 mois.

Ces expériences démontrent bien nettement l'influence réactivante d'une période d'athermobiose survenant au cours de la période d'inertie larvaire spontanée. La reprise ultérieure de l'évolution du Phlébotome, quand la température est redevenue favorable, est liée à cette action réactivante du froid. Les larves en asthénobiose de *Phl. pappatasii*, obéissent donc à la règle générale qui gouverne l'évolution des insectes hétérodynames. Ces larves, lorsqu'elles sont uniformément maintenues à température élevée d'activité, ne peuvent plus achever leur évolution. Elles ont besoin d'une période de séjour à température plus basse pour reprendre ultérieurement leur énergie évolutive. Le froid agit comme une détente qui favorise la reprise de l'activité lorsque la température optima de cette dernière (28° C.) est ramenée à nouveau.

Les expériences citées et l'examen des courbes ci-après (Fig. 1 et 2) font ressortir que plus le délai d'inertie spontanée a été prolongé, plus rapides et décisifs sont les résultats de la réactivation ; une période d'athermobiose d'un mois environ est à peine

suffisante pour provoquer la réactivation si les larves asthéniques n'ont pas encore subi un long délai d'attente. Les résultats (voir Fig. 1) en effet se montrent beaucoup moins complets dans l'expérience III, où les larves ne sont en diapause que depuis un mois avant l'intervention de la période de détente, que dans les expériences I et II où elles ont déjà subi un délai d'inactivité de 4 à 5 mois. Quelques individus seulement se sont transformés à la date du 30 juin et des larves non transformées s'observent encore à cette date. Au contraire, dans l'expérience IV (Fig. 2) où le délai d'athermobiose a été prolongé pendant deux mois, c'est-à-dire un temps double du précédent, la totalité des larves ont donné des adultes à la date du 30 juin. Malgré la plus longue durée de la période de séjour à basse température, la moyenne des éclosions a rattrapé et même dépassé celle de l'expérience III qui peut lui être directement comparée.

L'examen des courbes de développement (Fig. 1-2), dans ces deux expériences est très instructif. Il met bien en évidence l'influence favorisante exercée sur la réactivation des insectes par les délais d'athermobiose. Pour un temps d'inertie, dû à l'asthénobiose spontanée, de durée à peu près comparable dans les expériences III et IV, où les larves en diapause se trouvent être sensiblement de même âge, on voit que la rapidité de la réactivation est en rapport avec la durée de l'athermobiose. Les larves

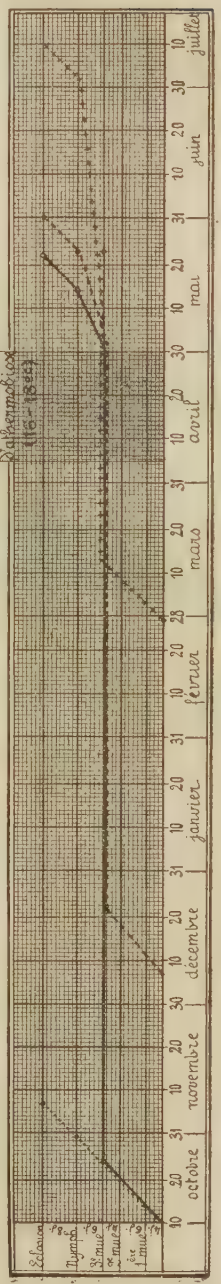


Fig. 1. — Tracé de l'évolution moyenne des larves dans les Expériences I-III. En pointillé fin, à gauche évolution rapide, continue : en trait noir : larves ralenties de l'Exp. I. En pointillé large : larves de l'Exp. II. En ligne de croix : Exp. III. — La période d'athermobiose à 16-18°C est indiquée par le secteur foncé.

de l'expérience IV qui ont un retard d'un mois sur celles de l'expérience III pour la reprise de la température d'activité, ont devancé leurs compagnes, puisqu'elles ont toutes achevé leur évolution dans un délai d'un mois après la cessation de la période d'athermobiose, tandis que les larves de l'expérience III deux mois après la reprise de la température d'activité n'ont pas toutes achevé leur développement. La réactivation due à l'athermobiose est donc d'autant plus parfaite que la durée de cette période de détente aura été plus prolongée.

Fig. 2. — Tracé de l'évolution moyenne des larves en asthénobiose dans les Exp. III (lignes de croix) et IV (ligne pointillée). En grisé obscur, la période d'athermobiose, qui cesse au 1er mai pour l'Exp. III, et se prolonge un mois de plus pour l'Exp. IV. Les larves de l'Exp. III à période d'athermobiose plus courte, se nymphosent plus tard que les larves de l'Exp. IV (période d'athermobiose prolongée).

La période d'athermobiose, qui correspond à une hibernation obligatoire, imposée à l'insecte pour des raisons physiologiques, est donc caractéristique du cycle de développement du *Phl. pappatasii*. Un grand nombre de larves de cette espèce ne peuvent poursuivre leur évolution que grâce à l'hiver. La détente imposée aux larves asthéniques par l'abaissement de la moyenne thermique de grande activité, correspond à un repos nécessaire préparant la reprise de l'énergie évolutive.

Il n'en est que plus remarquable de constater que cette période de réactivation obligatoire par le froid, caractérise précisément une espèce de phlébotome capable de vivre, comme je l'ai montré, dans les régions tropicales où théoriquement il n'y a pas d'hiver (région soudanaise), alors qu'on ne l'observe pas chez notre phlébotome ordinaire, *Phl. perniciosus*, qui vit dans les régions tempérées et remonte assez loin vers le nord, dans des régions à hiver froid. Il faut penser que la détente nocturne des régions soudanaises, où l'abaissement thermique est parfois considérable, doit suffire pour réactiver l'insecte.

Bibliographie

1. E. Roubaud et J. Colas-Belcour. — Recherches biologiques sur les Phlébotomes de la Tunisie du Nord. *Arch. Inst. Past. Tunis*, t. XVI, avril 1927, pp. 59-80.
2. E. Roubaud. — Les formes diverses de l'hétérodynamie chez les insectes à plusieurs générations. *Bull. Soc. Entom. France*, 1927, p. 61.
3. E. Roubaud. — Etudes sur le sommeil d'hiver des muscides. *Bull. Biol. France et Belgique*, t. LVI, n° 4, 1922.

Note préliminaire sur les Mouches de la Région de Tanger,

Par H. Charrier.

Même en prenant le terme de Mouches dans son sens vulgaire, le plus large par conséquent et qui correspond en gros aux Diptères Brachycères, il est assez étonnant que les parasitologistes et zoologistes marocains n'aient point encore songé à étudier systématiquement cet intéressant chapitre de la faune marocaine. D'autre part ce n'est qu'accidentellement et très rarement que le pathologiste marocain s'y attarde.

On pourrait presque ramener toutes nos connaissances sur ce groupe à la remarque faite par H. Jausion et M. Dekester que pullulent à Fez : *Musca domestica*, *Stomoxys calcitrans*, *Calliphoria vomitoria*, *Sarcophaga magnifica* (1). L'annexe VI : Diptères Brachycères piqueurs, vecteurs des Trypanosomiases en Afrique du Nord, de l'intéressant mémoire de J. Barotte : Les Trypanosomiases de l'Afrique du Nord (2), ne contient rien de spécial au Maroc, au point de vue qui nous occupe. Elle apparaît comme un complément bibliographique, très utile d'ailleurs, et non point comme une étude faunistique locale.

Or nous ne pouvons que nous associer à l'observation très juste de ce dernier auteur (*loc. cit.*, p. 121) qui signale : « l'intérêt prophylactique primordial qui s'attache à la détermination systématique, par régions et par saisons, des insectes piqueurs s'attaquant aux animaux, surtout lorsque leur agressivité spéciale correspond à l'apparition ou à l'extension d'affections épi-

(1) H. Jausion et M. Dekester : Sur la transmission comparée des kystes d'*Entamœba dysenteriæ* et de *Giardia intestinalis* par les Mouches. *Arch. de l'Inst. Pasteur d'Algérie*, 1923, pp. 154-155.

(2) *In Mémoires de la Société des Sc. Nat. du Maroc*, n° 11, 1925.

zootiques telles que les trypanosomiases ou l'anémie pernicieuse », en souhaitant que cet intérêt s'étende à tout le groupe des Diptères ou tout au moins aux Diptères Brachycères autres que les Tabanides et les stomoxes. En effet, d'une part leur rôle possible ou démontré dans la transmission de certaines affections, les myïases d'autre part, donnent à ces recherches faunistiques une importance toute particulière. Aussi est-ce pour ces raisons que nous avons entrepris l'étude des Mouches de la Région de Tanger.

Nous nous sommes efforcés dans cette première note de fixer les caractéristiques de la faune des habitations tangéroises, en nous tenant plus particulièrement aux Diptères Anthomyides.

Les types que nous avons rencontrés sont les suivants :

Orchisia costata MEIGEN,
Cœnosia decipiens MEIGEN,
Hylephila personata COLLIN,
Anthomyia pluvialis, L.,
Mydea clara MEIGEN,
Fannia canicularis L.,
Fannia incisurata ZETT.,
Fannia scalaris F.,
Hydrotea armipes FALLEN,
Phaonia cincta ZETT,
Stomoxys calcitrans L.,
Muscina stabulans FALLEN,
Musca corvina F.,
Musca domestica L.,
Cryptolucilia cæsarion MEIGEN,
Cryptolucilia cornicina F.,
Pyrellia serena MEIGEN,
Pyrellia cadaverina L.

Si nous joignons à cela les inévitables Calliphores *(Calliphora vomitoria, erythrocephala)*, les Sarcophaginées, notamment *Sarcophaga carnaria*, sur lesquelles nous aurons à revenir, quelques Tabanides et même occasionnellement *Hippobosca equina*, nous aurons un tableau d'ensemble assez complet de cette faune domestique, tableau quelque peu variable suivant les points de la ville considérés.

Naturellement tous ces types sont inégalement représentés.

Les espèces qui normalement fréquentent les fleurs ou les feuillages sont rares et ne pénètrent qu'accidentellement. Aussi les trouvons-nous, soit à cause de la proximité des jardins, soit parce qu'ils ont été entraînés par les vents assez violents qui soufflent souvent à Tanger. Telles sont par exemple : *Orchisia costata*, *Cœnosia decipiens*, *Phaonia cincta*, *Pyrellia serena*.

C'est aussi pour ces raisons que nous constatons la présence

de *Hylephila personata* dont les relations biologiques avec les Hyménoptères sont connues et qui se laisse emprisonner chez nous en compagnie des Andrènes,

Par contre les scatophiles visitent trop souvent nos habitations, surtout dans les faubourgs, Là, surtout pendant les chaudes journées d'été, avec les Calliphores et les Sarcophaginées, *Pyrellia cadaverina* et les *Cryptolucilia* bourdonnent en groupes compacts et tous ces amateurs de déjections et de matières en décomposition détachent trop fréquemment des représentants dans nos maisons.

On ne peut notamment qu'être frappé de l'abondance des *Cryptolucilia*, non pas de *C. cornicina* qui est plutôt rare, mais de *C. cæsarion* dont la foule se partage avec une égale indifférence entre les innombrables Composées et les immondices.

Quant à la population sédentaire, pourrait-on dire, elle est représentée surtout par *Muscina stabulans*, *Fannia canicularis* et *incisurata*, *Stomoxys calcitrans* et naturellement *Musca domestica*, avec, suivant les habitations, *Pyrellia cadaverina* et les Calliphorines. Il convient tout particulièrement de noter ici la fréquence de *Stomoxys calcitrans*. Il n'est pas rare, dans certains points de la ville au moins, de voir cette espèce constituer jusqu'à 50 o/o et plus de cette faune domestique. Elle ne semble heureusement pas se montrer généralement très agressive pour l'homme, sauf pendant les journées orageuses.

La composition de cette population sédentaire se maintient constante pendant toute l'année et son importance varie relativement peu étant donnée la douceur du climat pendant l'hiver.

De cette esquisse faunistique se dégagent immédiatement quelques constatations qui s'imposent : fréquence d'hématophages et présence de commensaux du bétail, abondance de scatophiles.

Ces faits s'expliquent par des conditions hygiéniques déplorables : circulation animale très intense à travers les rues étroites de la ville, les animaux étant le plus souvent dans un état de malpropreté repoussante et couverts de parasites ; existence au cœur de la ville de fondouks, à la fois marchés, dépôts, caravansérails où les Arabes de la campagne environnante s'entassent avec leurs bêtes ; dissémination par toute la ville d'écuries, d'étables, de porcheries même, aussi mal tenues que possible ; intrication des gourbis, voire même de véritables douars et des habitations européennes, dans les faubourgs ; habitudes de malpropreté trop répandues dans la population et mauvaise tenue des maisons ; enfin trop grande fréquence au voisinage immédiat de la ville, de champs d'immondices où viennent se dévei-

ser une partie, et il n'y a pas encore longtemps toutes les ordures de Tanger, au moins celles qui sont recueillies.

Un effort a été fait pour améliorer ces conditions hygiéniques défectueuses. La seule étude de cette faune domestique de Diptères nous montre qu'il est encore bien insuffisant. Peut-être dans l'avenir pourra-t-on rayer quelques représentants de la liste que nous avons dressée ou en constater la rareté. Nous n'osons cependant trop y compter étant données les difficultés où se débat cette ville internationale.

Institut Pasteur de Tanger.

Mémoires

La lèpre en Guyane française,

Troisième mémoire,

Par V. Labernadie.

Nous allons condenser dans cette dernière partie les observations que nous avons pu faire tant sur nos propres malades (217) que sur les internés de l'îlot Saint-Louis (53). Répartis par catégories, il s'agira d'environ 200 métis et d'environ 70 condamnés, Européens ou Arabes, de l'administration pénitentiaire.

Faits cliniques

Prodromes. — Qu'il s'agisse de métis ou de condamnés ayant longtemps résidé en Guyane il est exceptionnel que le médecin assiste aux signes précurseurs de la maladie et il doit s'en rapporter le plus souvent aux déclarations des malades. Ce témoignage est bien fragile en raison de l'imprécision de la plupart des troubles tenus depuis Leloir comme prodromiques, du faible esprit d'observation des malades quand la douleur ou l'esthétique ne sont pas en jeu et surtout si l'on considère que beaucoup de ces symptômes peuvent être rapportés aux endémies régnantes. Le paludisme, l'helminthiase tout à fait communs en Guyane expliquent suffisamment les accès de fièvre, la faiblesse générale, les troubles digestifs, les céphalalgies, les vertiges, comme la constante chaleur humide, l'hypersudation et il serait imprudent d'admettre ces signes dans l'histoire de la maladie (1).

Il est difficile d'apprécier la part qui revient à la lèpre latente dans les troubles menstruels des femmes adultes, tant les métro-annexites sont banales. Mais nous avons pu noter dans les antécédents de 5 lépreuses (sur 51) des pubertés retardées jusqu'à 16-17 ans et connaître une jeune fille dont les règles n'apparurent qu'à 16 ans en même temps que les premières taches.

Un signe plus net, mais rare, est la percussion douloureuse

(1) Dans deux cas, au contraire, la sudation aurait diminué.

des os longs que 14 malades (sur 200) ont remarqué un peu avant l'apparition des premières taches.

Enfin le prodrome tout à fait significatif serait l'épistaxis, si on le rencontrait plus souvent dans les anamnèses. Cela ne nous est arrivé que 12 fois (sur 200), encore qu'il fut 6 fois déclaré comme contemporain des premières taches. Dans 9 cas il s'agissait d'épistaxis survenus entre les âges peu caractéristiques de 10 à 16 ans, cependant dans 7 de ces derniers on put constater ultérieurement, pendant le cours de la maladie, de la rhinite. Rappelons (v. Etiologie) que nous n'avons que rarement eu connaissance (sur 200 cas) de rhinites antérieures à la période maculeuse (1 fois) ou contemporaines de son apparition (2 fois).

Nous n'avons remarqué aucun rapport entre la lèpre latente et la lymphangite endémique si commune en Guyane.

Evolution de la maladie. — Nous avons très rarement assisté, en dehors des effets de la thérapeutique ou de maladies intercurrentes (paludisme grave, couches pathologiques), à de violentes poussées accompagnées de fièvre et de mauvais état général.

Abandonnée à elle-même l'évolution de la lèpre nous est apparue comme plus ou moins lente mais progressive, sauf quelques formes maculeuses restées depuis le début discrètes, torpides. Tout ceci pour les métis, dont l'état général est bien moins affecté que celui des Européens ou des Arabes chez qui l'évolution est toujours rapide et la gravité plus grande.

Dans l'immense majorité des cas observés en Guyane, à la période de début, *forme maculeuse pure*, qui n'a qu'une tendance tardive à la tuberculisation, succède la période d'état, *forme mixte*, caractérisée par l'apparition et la progression de troubles nerveux ou trophiques tandis que macules et souvent tubercules se développent sur les téguments. La *forme tubéreuse pure* (macules et tubercules sans participation nerveuse) est rare : 7 cas sur 270 ; quant à la *forme nerveuse pure* elle est l'aboutissement de formes mixtes par régression des symptômes cutanés.

Certains malades cependant, nous ont affirmé avoir vu leur forme être nerveuse d'emblée. Nous pensons qu'il s'agissait dans ces cas, comme dans certains que nous avons vu évoluer sous nos yeux, de formes mixtes précoces à symptômes cutanés frustes et à désordres nerveux sévèrement progressifs.

On a coutume de considérer la forme nerveuse comme une demi-guérison : il est possible qu'il en soit ainsi du point de vue vital, mais les tourments du lépreux ne s'apaisent que bien tardivement et tous les antonins que nous avons vus, aussi vieux

qu'ils fussent, étaient encore en proie aux terribles névralgies, aux mutilations, aux maux perforants.

Voici la proportion des diverses formes chez les métis et chez les condamnés :

Métis libres :

Formes maculeuses de début	78
» » plus ou moins anciennes	27
Formes tubéreuses	7
Formes mixtes	80
Formes nerveuses pures	4
Total	196 (1).

Condamnés :

Formes « tégumentaires »	18 (2)
Formes mixtes	28
Formes nerveuses	19
Total	65 (3)

Macules. — Sauf le cuir chevelu, les paumes, les plantes, nous les avons vu siéger sur toutes les régions cutanées glabres ou non (région sourcilière, pubis, par exemple) et aussi bien sur les faces de flexion que d'extension des membres.

Nous avons déjà signalé la localisation fréquente à la face de la première tache : dans le cours de la maladie cette région est aussi très souvent atteinte.

Là, comme ailleurs, les maculés sont chez le métis presque toujours hypochromiques à extension progressive assez rapidement circinées. Les dimensions sont naturellement très variables et les aspects divers. Signalons un malade dont l'extrémité du membre inférieur droit hypochromique semblait revêtu d'une sorte de chausson clair. Sur deux lépreuses les macules hypochromiques confluentes sur le haut de la face simulaient une sorte de loup. Sur deux autres la disposition des taches au cou rappelait la syphilide pigmentaire. Une autre femme avait une immense tache hypochromique en écharpe, partant de la base du cou et recouvrant l'épaule, le sein, la région sous-scapulaire gauches.

En général, en même temps que les macules grandissent, d'autres apparaissent çà et là sans ordre apparent; à la longue, l'abondance des lésions peut simuler une certaine symétrie dans

(1) 1 Européenne, 1 Brésilien, 1 Créole, 1 Chinois complètent le chiffre de 200.

(2) Sur ces diagnostics officiels il y avait en réalité seulement 10 formes maculeuses pures, les 8 autres présentant quelques symptômes nerveux devraient être versées aux formes mixtes.

(3) 1 métis, 2 Annamites, 2 observations égarées complètent le chiffre de 70 plusieurs fois cité.

la répartition, comme nous l'avons vu sur deux cas de forme maculeuse.

Deux fois nous avons observé une disposition curieuse : les macules se suivaient régulièrement presque confluentes en une bande étroite le long de la face interne d'un membre inférieur du haut de la cuisse à la cheville. Dans l'un des cas il n'y avait aucun symptôme nerveux, pas de macules ailleurs et la progression s'était faite de haut en bas.

Nous n'avons que rarement vu des macules hyperchromiques.

Les taches hyperémiques, cuivrées, vernissées, sont facilement observables chez les individus de race blanche ou les métis clairs; chez les autres elles nous ont paru plus rares et cependant l'épiderme atteint rarement la coloration chocolat et permet, en conséquence, l'appréciation des nuances, par exemple, au cours de poussées aiguës où l'on perçoit nettement la congestion, l'hypérémie et même la couleur pourpre des macules.

Plusieurs fois dans des cas récents ou frustes, chez des métis, une ou plusieurs des macules hypochromiques et anesthésiques étaient entourées d'une sorte de couronne granitée comparable aux léprides lupoïdes décrites par DARIER.

L'hyperesthésie des taches est rare, surtout au début. Lorsque la macule hypochromique apparaît il n'y a aucune modification de la sensibilité. Puis l'hypoesthésie s'installe, allant progressivement jusqu'à l'anesthésie. Ce n'est qu'au cours de poussées aiguës que nous avons constaté de l'hyperesthésie, passagère d'ailleurs.

Le docteur JEANSOTTE nous a signalé un malade mixte dont les macules hyperchromiques étaient le siège de vives démangeaisons.

Tubercules. — Le léprome en nappe est commun et on peut le rencontrer partout où siégeaient des macules puisqu'il paraît être le premier stade de la tuberculisation de celles-ci. Nous l'avons rencontré comme elles sur la face (queue du sourcil par exemple) sur le tronc et les membres (lépromes hyperchromiques des coudes par exemple).

Nous avons vu des tubercules, sur la face le plus souvent, aux lieux d'élection. Ils n'étaient pas toujours anesthésiques bien qu'étant survenus comme de règle sur des macules préexistants. Quelques malades nous ont cependant affirmé avoir vu des tubercules se développer sur des régions jusque-là indemnes, en particulier une femme qui présentait quelques petits tubercules situés exactement à l'union de la muqueuse et de la peau au milieu de la lèvre supérieure.

Le docteur Jeansotte nous a signalé un malade dont les tubercules petits et nombreux siégeant sur le haut du tronc et les épaules simulaient une sorte de pèlerine.

Une petite malade de 9 ans, atteinte de lèpre maculeuse pure depuis trois ans, présentait depuis plus d'un an au niveau ou en dehors de quelques taches des nodosités sous-dermiques sur le côté droit de la face, au poignet gauche et depuis trois mois à l'index droit. Elle nous a malheureusement abandonné, alors qu'il eût été intéressant de vérifier si ces nodules seraient devenus des tubercules. De même pour un mixte récent qui n'avait que quelques tubercules et qui présentait des nodules sous-dermiques le long du tendon d'Achille.

Une lépreuse, forme mixte avancée, présentait des tubercules psoriasiformes et nous avait d'ailleurs été adressée par un confrère comme atteinte de psoriasis, maladie exceptionnelle chez les noirs.

Le développement des tubercules à la face finit par donner le masque léonin aussi classique en Guyane qu'ailleurs, sauf cette particularité que quelquefois l'infiltration des lèvres exagère considérablement leur courbure normale les laissant hypersaillantes et ectropiées.

Muqueuses. — Ce n'est que parmi les vieux lépreux de l'îlot Saint-Louis que nous avons vu des laryngites et des conjonctivites spontanées dont une avec semis de tubercules. Une de nos jeunes malades, maculeuse pure, eut de la conjonctivite et de l'iritis mais au cours d'une poussée aiguë due au traitement.

La rhinite est fréquente, comme nous l'avons dit, dans les formes avancées et constitue un symptôme tardif. Elle est catharrale d'abord et devient en général atrophique. Elle s'accompagne d'épistaxis, de disparition des vibrisses, quelquefois de nécrose des cartilages et des os du nez, rarement d'anosmie (1).

Chez un de nos malades (tubéreux pur) elle suivait un processus d'atrophie cicatricielle tendant à l'imperméabilité des deux narines, par sténose, siégeant au niveau de l'extrémité antérieure des cornets inférieurs qui n'étaient séparés de la cloison que par un étroit orifice admettant avec peine un stylet coiffé de coton.

Nous n'avons jamais observé de glossite ou de lésions de la voûte palatine.

Ganglions. — Dans les cas avancés, tous les groupes ganglionnaires sont atteints y compris souvent le ganglion épitrochléen

(1) Portmann semble considérer ce trouble sensoriel comme fréquent (Portmann et Retrouvey. La rhinite lépreuse. *Acta otolaryngologica*, vol. X, fasc. 2, 1926).

lui-même. L'adénopathie inguinale est peu significative chez les adultes, en raison de la fréquence de la lymphangite endémique récidivante qui siège de préférence aux membres inférieurs et des affections vénériennes. Lorsqu'un ulcère survient on assiste naturellement à une poussée ganglionnaire correspondante.

Dans les formes maculeuses au début le ganglion correspondant à la tache princeps reste assez longtemps difficilement décelable.

Au cours de poussées aiguës, on assiste à une congestion ganglionnaire générale symptomatique de la bacillémie.

Os et articulations. — Bien que le système ostéo-articulaire soit plus souvent atteint dans les cas de lèpre mixte, on peut constater des lésions dès la période maculeuse de début. Nous les étudierons ici.

Nous avons signalé dans les prodromes *la percussion douloureuse des os longs*. Ces 14 malades, devenus tous mixtes sauf un, présentaient toujours ce symptôme. Dans 10 cas de lèpre maculeuse (sur 80) nous l'avons rencontré aussi. Il coïncidait avec l'alopécie du tiers externe du sourcil et quelquefois avec l'irritabilité du cubital.

Dans aucun de tous ces cas il n'y avait hypertrophie osseuse ni exostoses et trois fois seulement les douleurs osseuses étaient aussi spontanées.

Nous avons plusieurs fois observé les *doigts en rave*, déformation à laquelle participent aussi bien les phalanges hypertrophiées que les tissus tuberculisés, infiltrés ou au moins œdématiés, sauf un cas tubéreux, il s'agissait de mixtes.

Dans un cas mixte les parties molles étaient normales tandis qu'on percevait nettement l'hypertrophie osseuse.

Dans quatre cas, 3 mixtes, 1 maculeuse ancienne nous avons vu des chevilles globuleuses déformées par arthrite chronique tibio-tarsienne.

Système nerveux. — La forme mixte est constituée lorsque des lésions anatomiques (hypertrophie) ou fonctionnelles (anesthésies, amyotrophies) des troncs nerveux sont cliniquement décelables sur des malades jusque-là maculeux. Cependant, la participation du système nerveux est antérieure à l'apparition de ces signes trop évidents, comme on le tient pour démontré à propos des bulles et comme le suggèrent d'autres troubles trophiques précoces et l'irritabilité du nerf cubital.

Par contre, l'aspect des macules ne nous a jamais paru annoncer ou confirmer l'association des symptômes nerveux futurs ou présents et, chez nos malades mixtes, même quand le syndrome nerveux l'emportait sur le syndrome cutané, c'est par la quantité,

non par la qualité que l'éruption différait de la forme maculeuse pure. Quant aux bulles elles naissaient sur n'importe quelles macules ou en dehors d'elles.

Quelques malades mixtes, tous des condamnés, observés soit par le Docteur Jansotte soit par nous, affirmaient que leurs macules n'étaient apparues qu'après divers grands symptômes nerveux tels que anesthésies, amyotrophies. Nous pensons que le début maculeux de la maladie, probablement fruste, est passé inaperçu de ces malades peu soigneux par tendance et par obligation. D'ailleurs, comme nous avons pu le constater, l'apparition des symptômes nerveux est quelquefois très précoce et ils peuvent coexister avec de minimes et récentes lésions cutanées que des yeux même avertis négligeraient.

Grâce à sa facilité d'exploration, c'est le nerf cubital qui est le plus souvent interrogé chez les lépreux et on le trouve fréquemment hypertrophié, douloureux, accompagné d'atrophie des interosseux, d'anesthésie cutanée. Mais ce syndrome est rarement complet et par exemple nous avons vu 7 fois des cubitaux énormes sans déformation ni anesthésie des mains, et 5 fois des mains simiennes sans lésions cubitales apparentes.

Parmi ces cubitaux hypertrophiés et douloureux nous avons trouvé 14 fois une hypersensibilité à l'accrochage dans la gouttière épitrochléenne, qui se traduisait par une vive douleur s'irradiant jusqu'à l'auriculaire et par une ébauche de flexion des derniers doigts. Nous avons aussi rencontré cette même irritabilité 15 fois sur des cubitaux de volume normal, dans des formes maculeuses ou mixtes récentes : nous estimons que c'est là un signe précoce de l'atteinte du tronc nerveux avant l'apparition de l'hypertrophie ou des symptômes fonctionnels.

Nous avons aussi systématiquement exploré les filets nerveux ascendants du plexus cervical superficiel, facilement palpables sur les côtés du cou pour peu qu'ils soient hypertrophiés. Laehr (1) en 1899 a le premier signalé le fait et Muir (2) récemment a attiré l'attention de nouveau sur ce symptôme. Nous avons trouvé les filets nerveux du plexus cervical superficiel, nettement hypertrophiés environ une fois sur deux dans les cas de lèpre mixte. C'est dire que la fréquence de cette localisation vient immédiatement après celle du cubital. Signalons aussi que 18 fois ces filets étaient atteints, tandis que le cubital non hypertrophié ne montrait encore que 6 fois de l'irritabilité. Comme

(1) Laehr. *Die Nervösen krankheitserscheinungen der Lepra.* Berlin, 1899.
(2) Muir. *Handbook on Leprosy*, 1927.

il arrive pour le cubital, il n'y avait pas toujours de lésions tégumentaires ou nerveuses dans le territoire correspondant.

Parmi les autres localisations nous avons systématiquement recherché l'hypertrophie du N crural à l'aîne que NICOLAS (1) de Lyon dit être très fréquente. Nous ne l'avons rencontré que 6 fois et dans des cas avancés.

Nous avons vu une localisation rare chez un libéré non interné : la branche terminale antérieure du nerf radial droit atteignait le volume d'un crayon ordinaire, au point où elle croisait le bord extérieur du tiers inférieur de l'avant-bras. Les filets cervicaux étaient du volume de gros vermicelles, les cubitaux étaient normaux.

Les interosseux des mains sont le groupe musculaire le plus touché par l'*amyotrophie*, que nous avons rarement vu siéger ailleurs; le premier espace intermétacarpien était toujours le premier atteint, sauf chez un malade du docteur JEANSOTTE dont cet espace était au contraire le seul respecté par l'atrophie. La paralysie cubitale accompagne souvent cette amyotrophie.

Un de nos malades condamné mixte avancé, plusieurs nerveux de l'îlot Saint-Louis avaient du steppage.

C'est aussi parmi les malades de cette léproserie, aux formes plus avancées que les nôtres, que nous avons vu de larges *anesthésies* segmentaires des membres, quelquefois symétriques et observé de violentes *névralgies*. Parmi nos malades ce sont les condamnés mixtes avancés qui montraient surtout ces symptômes.

Les réflexes ne nous ont paru que tardivement et légèrement modifiés et plutôt diminués qu'augmentés.

Parmi nos malades, nous n'avons jamais observé de *troubles mentaux*, pas de *troubles sensoriels* nets, sauf les très rares cas d'anosmie déjà signalés, un cas de surdité progressive chez une fillette dont le père était sourd, un cas d'impuissance passagère chez un jeune homme, une diminution de l'acuité visuelle chez une femme de 40 ans. A l'îlot Saint-Louis, au contraire, à côté des rhinites, des laryngites, des conjonctivites, le docteur JEANSOTTE a pu nous signaler dans une forme mixte et dans 4 formes nerveuses des troubles dus à des lésions probables du fond de l'œil.

Troubles trophiques. — Nous réunissons sous ce titre imprécis et commode divers troubles des phanères et des téguments qui sont sous la dépendance certaine et mal expliquée du système

(1) NICOLAS, FAVRE. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux Lyon*, 14 févr. 1922 (discussion).

nerveux et dont on peut rencontrer certains dans les formes cependant dites tégumentaires.

L'alopécie du tiers externe du sourcil, sans lésion cutanée apparente, est un symptôme assez fréquent. Nous l'avons observé dans 33 cas (sur 200) 24 formes mixtes plus ou moins récentes et 9 formes maculeuses récentes ou restées frustes. La percussion douloureuse des os longs lui était souvent associée.

Dans les cas mixtes anciens, et nerveux *a fortiori*, l'alopécie a pu gagner tout le sourcil et même s'installer en d'autres régions velues telles que le pubis surtout.

L'alopécie de la moustache et de la barbe nous a paru être plutôt liée à la présence de tubercules en ces points (îlot Saint-Louis) tandis que nous avons observé des macules des régions velues sans alopécie correspondante (métis de Cayenne).

Bien que certains malades nous l'aient affirmé nous n'avons pas observé de chute exagérée de cheveux ; un malade de 56 ans, mixte, avait une zone de cheveux blancs à l'occiput, de trois centimètres de diamètre, et mettait cette canitie strictement localisée sur le compte de la maladie.

Les *ongles*, surtout ceux des orteils, sont souvent déformés, atrophiés, tourmentés, épaissis ou papyracés, spongieux, friables, etc.

Les malades mixtes déclarent souvent des chutes spontanées. Une de nos jeunes malades, encore maculeuse par exception, avait perdu, un an avant que nous la découvrions, tous les ongles des mains et des pieds à peu près simultanément. Ils avaient repoussé depuis normalement.

Un autre malade, mixte à symptômes nerveux très frustes avait perdu simultanément tous les ongles des mains qui repoussèrent normaux.

Ce n'est que dans les formes mixtes avancées que nous avons vu du périonyxis. Dans les formes récentes ou nerveuses le processus d'élimination de l'ongle n'est nullement inflammatoire.

(*A suivre*).

Epidémiologie de la peste pulmonaire à Madagascar,

Par G. GIRARD.

Deuxième mémoire.

I. — LA PESTE A MADAGASCAR DE 1898 A 1926 (1)

La peste était elle connue dans la Grande Ile avant 1898? Nous n'avons trouvé aucun document de nature à nous le faire supposer. C'est quelques années seulement après notre occupation que la peste est signalée à Tamatave ; elle y sévit à deux reprises, 1898-1899, faisant 300 victimes. Quelques cas sont constatés vers la même époque à Diégo-Suarez. En 1902, Majunga est atteint avec 200 cas. En 1907, nouvelle explosion épidémique dans ce port, 62 cas connus. Accalmie complète jusqu'en mars 1921 : de Tamatave (90 cas) la peste gagne pour la première fois l'intérieur de la colonie, en commençant par Tananarive, et de là s'étend peu à peu dans toute la zone des plateaux où elle est sérieusement implantée depuis 5 ans ; en outre, l'affection reste endémique à Tamatave où elle est signalée de temps à autre et de petites épidémies apparaissent dans les ports de Diégo, Fort-Dauphin, Majunga. Par voie maritime, Madagascar est particulièrement en relation rapide avec l'Ile Maurice, où la peste existe à l'état endémique, ainsi qu'avec la Réunion où, après une épidémie qui remonte à 1899 (120 cas), la peste est réapparue au cours de l'année 1926.

II. — LA PESTE PULMONAIRE, INCONNUE DANS LA ZONE COTIÈRE, EST STRICTEMENT LIMITÉE A LA RÉGION DES HAUTS PLATEAUX

Avant que l'Emyrne ait été infectée, la peste pulmonaire était inconnue dans l'Océan Indien. Il est à noter que les relations faites des épidémies que nous venons de résumer mentionnent toujours que la forme observée chez l'homme fut la peste bubonique. L'épidémie de mars 1921 à Tamatave ne fit pas exception à la règle. Dans leur article du *Bulletin Médical* de juillet 1926, GASTINEL et REILLY écrivent « en 1921 à Tamatave la peste fait son apparition et 36 cas de peste pulmonaire ont été rapportés ». C'est en réalité 2 mois plus tard que, non à Tamatave mais à

(1) Résumé très succinct. Pour plus amples détails, consulter les travaux mentionnés à la bibliographie et les *Annales de Médecine et de Pharmacie Coloniales* de 1900-01-02-03-07.

Tananarive, la peste pulmonaire apparut et fit 48 victimes. De Goyon a fait un récit détaillé de l'épidémie de Tamatave à laquelle il a assisté : 90 cas dont 82 buboniques simples, 2 bubo-

niques avec complications pulmonaires, 6 septicémiques. Cet aspect clinique ne diffère en rien de celui observé antérieurement dans ce port, à Diégo, Majunga, la Réunion ou Maurice. Bien plus, depuis 1921 la peste sévit à l'état endémique à Tamatave et d'autres ports ont été contaminés : on y constate presque toujours la forme bubonique, rarement la septicémique ; quand

des manifestations pulmonaires surviennent, elles ne font pas foyer et ressemblent en tous points à celles que nous connaissons depuis longtemps au cours de la peste bubonique. Enfin, l'épidémie de Tamatave de 1921, ainsi que celles qui ont suivi à Diégo, Majunga et Fort-Dauphin ont été nettement en relation avec la peste murine (voir la carte annexée à ce travail).

Donc, les circonstances qui ont favorisé et favorisent toujours la pneumonie pesteuse à Madagascar n'existent aucunement dans les régions côtières, pas plus qu'à Maurice ou à la Réunion.

Le seul fait nouveau qui soit intervenu, c'est la contamination de l'Emyrne, épargnée jusqu'ici pour une raison bien simple : avant 1908, il fallait 10 à 12 jours pour monter de Tamatave à Tananarive ; aujourd'hui, par le chemin de fer il faut 16 h. Un pesteux peut donc faire sa peste en Emyrne, alors qu'il a été contaminé à la côte, ce qui était impossible avant la création du chemin de fer. Il est probable que si ce moyen de transport rapide avait existé dès 1900, Tananarive aurait été infecté dès cette époque ; nous pensons que la peste ne s'y serait pas manifestée autrement que sous l'aspect clinique actuel. C'est ce que nous essayerons de démontrer au cours de ce travail.

III. — La peste pulmonaire en Emyrne ne se sépare pas de la peste bubonique, et par suite de la peste murine

C'est 2 mois après l'épidémie de Tamatave que la peste pulmonaire apparaît. Il y a déjà une dizaine de jours que des décès successifs s'observent dans deux familles indigènes qui se sont réunies à l'occasion d'un mariage. Les premiers cas restent méconnus, il y a eu plusieurs passages par le poumon, donc exaltation de virulence ; l'épidémie fait 46 victimes dont certaines sont considérées comme des *septicémiques*. Si Tamatave n'est plus déclaré contaminé, il faut retenir toutefois qu'il vient d'y avoir un cas de peste bubonique, que d'autres ont pu évoluer comme ce dernier vers la guérison et rester méconnus. Pour expliquer l'origine de la peste pulmonaire, Bouffard émet l'opinion qu'un Malgache a dû monter à Tananarive en incubation de peste, ou porteur d'un bubon, et faire une pneumonie pesteuse favorisée par le froid qui règne sur les hauts plateaux en juin, car on ne signale aucune mortalité sur les rats à Tananarive. Nous allons voir que cette hypothèse était très logique et devait dans la suite se trouver confirmée par les faits.

Dès la fin de juillet, il n'y a plus de peste dans la capitale ; on croit tout danger terminé puisque la contagion interhumaine a été seule en cause ; mais, en novembre, on enregistre des cas

de bubonique coïncidant avec une mortalité murine attribuée à la peste : 7 rats crevés sont reconnus pesteux à l'examen microscopique des organes. C'est alors l'extension du fléau dans toute la province et dans les provinces voisines de l'Emyrne, peste bubonique, septicémique et pulmonaire : dans maints endroits, un cas de bubonique est suivi de cas de pulmonaire qui évoluent au lazaret, soit sur la famille, soit sur le personnel sanitaire. Les faits cliniques et épidémiologiques démontrent que la peste bubonique, compliquée de pneumonie ou simplement de septicémie semble être l'origine de pneumonies pesteuses primitives. Un épisode récent suivi à Tananarive devait nous en apporter la preuve indiscutable.

Un enfant européen qui est allé avec un groupement d'écoliers passer quelque temps dans la campagne, rentre à Tananarive et s'alite 48 h après, avec des symptômes infectieux qui n'attirent pas spécialement l'attention du médecin traitant. Le petit malade meurt au bout de 9 jours. Ce décès semble assez suspect en raison d'un cas analogue survenu 4 jours auparavant chez un camarade de l'enfant ; nous avions même fait les plus sérieuses réserves sur les causes de cette mort, après avoir constaté des coccobacilles suspects, très rares il est vrai, dans un frottis de ponction hépatique, mais, dans l'impossibilité de poursuivre l'identification, le diagnostic de peste n'avait pas été retenu : on s'était borné à une surveillance discrète de l'entourage pendant les délais habituels. Après les réserves que nous avions faites, le directeur du bureau d'hygiène nous demande d'intervenir pour savoir si réellement ce second décès est attribuable à la peste. L'opinion publique s'émeut de la mort de ces deux enfants, et, comme toujours, des bruits fantaisistes circulent sur la cause de ces décès. Des ponctions d'organes nous révèlent la présence de coccobacilles du type Yersin peu abondants, mais dans un des poumons. Nous concluons à la peste, tout en faisant la réserve que l'identification s'impose, car la peste a été jusqu'alors très rare chez l'Européen. Les mesures habituelles sont prises vis à-vis de la famille qui est isolée à l'hôpital militaire. Nous prélevons un peu de sérosité pulmonaire sur le cadavre, un ensemencement est fait, en même temps qu'une inoculation au cobaye. Le diagnostic de peste est confirmé par toutes les épreuves classiques, en 7 jours ; mais entre temps, une parente de l'enfant, celle nous dit-on qui lui a donné les derniers soins au moment de la mort, est prise, après 4 jours d'observation, de peste pulmonaire primitive, emportée en moins de 48 h, avec une expectoration qui fourmille de bacilles pesteux. Deux jours après, arrive à l'hôpital un Euro-

péen atteint de peste bubonique qui guérit aisément par le traitement spécifique et nous ne sommes pas peu surpris d'apprendre que le malade est le propriétaire de la maison où ont logé les enfants pendant la fin de leur séjour à la campagne. Enfin, détail dont on saisira l'importance, nous sommes informés par la mère de l'enfant que ce dernier souffrait vivement de l'aine où il y avait une tuméfaction très douloureuse au toucher, pour laquelle une pommade avait été ordonnée! Ce renseignement nous était donné au cours d'une conversation où cette dame entendait dire que le bubon inguinal du malade était en voie de résorption et son attention se trouvait alors attirée sur ce symptôme qui avait échappé au cours de la maladie de son fils. Le cadavre était habillé quand nous avons fait nos prélèvements; nous sommes allé directement au poumon où nous avions trouvé des germes suspects après ponction, ne pouvant supposer qu'un bubon avait manifestement existé puisque le médecin traitant n'y avait fait aucune allusion.

La région où a été contractée cette peste bubonique était particulièrement infectée en 1925 et l'est encore cette année; la mortalité murine y a été signalée dans divers villages, d'après les renseignements que nous avons reçus. Le propriétaire de la maison où avaient séjourné les écoliers a même dit à son médecin traitant avoir vu des rats crevés chez lui, quelques jours avant de tomber malade!

Comment la contamination de la parente de l'enfant s'est-elle effectuée? Nous avons appris que peu avant la mort le petit malade avait eu des vomissements; à ce moment, la tante avait remplacé la mère au chevet du petit et lui avait donné les soins ultimes. Il n'y a pas eu broncho-pneumonie secondaire à proprement parler, mais septicémie, car l'enfant a été vu 2 h. avant l'issue fatale et n'avait aucun symptôme pulmonaire au moins caractéristique. La présence de germes dans le poumon s'accorde cependant assez bien avec une élimination de bacilles au cours de quelques accès de toux, dus à la congestion, ou à l'œdème pulmonaires que l'on trouve « dans la grande majorité des cas à l'autopsie des pesteux buboniques » (SIMOND). Cette observation est intéressante à plusieurs titres : elle justifie d'abord la pratique du dépistage *post mortem* par les ponctions d'organes, dans ce pays où la peste pulmonaire menace constamment. Que serait-il advenu si ce cas de peste pulmonaire avait évolué dans la maison même où habitait une nombreuse famille européenne, sans que personne songeât à prendre quelque mesure, car le diagnostic présumé de la maladie de l'enfant était, comme dans combien de cas analogues chez l'indigène,

celui de paludisme pernicieux ! Ensuite, la preuve est bien faite que la peste pulmonaire de l'Emyrne, avec ses manifestations épidémiques plus ou moins graves au milieu de cas buboniques, peut dériver de ces derniers et par suite ne se sépare pas de la peste murine. Mais avec ce que nous savons du mode de contagion dans la peste pulmonaire, il est évident que le rôle du rat passe inaperçu ; il a suffi que le rat intervienne dans la détermination du premier cas bubonique ou septicémique, compliqué ou non de broncho-pneumonie. Que le premier malade aille faire sa peste hors de sa maison ou de son village, et les enquêtes nous relèvent constamment des faits de ce genre en Emyrne, un foyer de pneumonie primitive peut naître et se développer si des mesures ne sont pas prises en temps voulu ; on ne trouvera pas de rats pesteux et on ne saura à quoi attribuer l'épidémie qui semblera née sur place ; c'est le cas de la première épidémie de Tananarive. Cependant, alors qu'on trouvait de la peste murine 3 mois plus tard dans la ville même, alors qu'il y en avait à Tamatave depuis 4 mois, pouvait-on logiquement ne pas émettre l'opinion, comme l'a fait Bouffard, que la peste pulmonaire des Hauts-Plateaux était en relation avec la peste bubonique, donc la peste du rat? Nous dirions plus aujourd'hui, grâce à l'expérience acquise et aux constatations faites au cours de ces 4 années : nous vivons peut-être trop sur cette donnée que la peste murine s'accompagne toujours d'une mortalité considérable des rats et que la peste humaine ne saurait apparaître sans cette hécatombe préalable de rongeurs. On tend à revenir sur cette notion classique, trop absolue ; plusieurs auteurs ont signalé qu'il n'y avait pas toujours un rapport constant entre le nombre de rats pesteux et celui des cas de peste humaine. Ne serait-ce que par le nombre de puces qui varie tellement d'un animal à l'autre que nous avons trouvé des chiffres de 1 à 50 chéopis par individu, on comprendrait déjà ces anomalies de l'épidémiologie de la peste ; mais on connaît l'infection chronique du rat, on sait qu'il faut parfois faire l'inoculation au cobaye pour dépister la peste chez un rat en apparence sain, comme nous l'avons fait une fois à Tananarive avec succès en opérant avec la rate d'un animal capturé dans une prison où, la veille, deux rats trouvés crevés avaient été reconnus pesteux. Aussi, après avoir douté nous-même quelque temps du rôle du rat dans l'épidémiologie de la peste pulmonaire, sommes-nous arrivé à cette conception que la peste murine pouvait déjà exister dès le mois de juin à Tananarive et qu'il n'était pas nécessaire d'invoquer l'arrivée de Tamatave d'un pesteux en incubation ; nous croirions volontiers qu'un cas de peste bubo-

nique ou septicémique est né sur place, ce qui ne modifie guère l'opinion de BOUFFARD sur l'origine même du premier cas qui déclancha l'épidémie. Les événements ultérieurs devaient nous démontrer que la peste murine, sans être jamais épidémique, existait dans la capitale puisque nous en avons identifié trois cas au laboratoire en 1924, 1 cas récemment, et qu'il y a toujours quelques cas de bubonique à l'époque où les rats, quittant les rizières inondées qui entourent la ville, cherchent refuge et nourriture dans les maisons voisines.

Quant à la peste murine, dans les villages contaminés de peste humaine, elle a été maintes fois constatée, malgré l'opposition systématique qu'ont mis les indigènes à nous la cacher. Quelques initiatives d'Européens et de médecins indigènes qui nous ont spontanément envoyé des rats crevés, grâce auxquels nous avons pu identifier au laboratoire la nature de l'épizootie, ne laissent là-dessus aucun doute. Nous avons signalé le fait à la Société de pathologie exotique en 1924.

IV. — PESTE PULMONAIRE D'EMBLÉE ET PESTE MURINE

Il n'est pas sans intérêt d'avoir constaté qu'en Emyrne un pesteux bubonique est susceptible, au cours des manifestations septicémiques ou pulmonaires de la période terminale de sa maladie, de contaminer son entourage qui fera généralement une peste pulmonaire primitive ; celle-ci évoluera ensuite pour son propre compte suivant le mécanisme précédemment étudié (voir notre 1er mémoire). Cette notion est en contradiction avec les notions classiques. N'est-il pas courant de lire que la peste bubonique, traitée dans un hôpital bien tenu, à l'abri des puces et des rats, n'est pas contagieuse ? N'est-ce pas ce que l'on observe dans l'Inde en particulier, où des milliers de pesteux sont traités chaque année ? Bien plus, les broncho-pneumonies secondaires sont considérées elles-mêmes comme peu ou pas dangereuses pour l'entourage et le personnel sanitaire, au point que LEGER a signalé que médecins et infirmiers pouvaient les soigner à Dakar sans faire usage de masque, malgré l'abondance des coccobacilles dans l'expectoration. Dès lors, on nous objectera peut-être que nous sommes tombé sur un cas exceptionnel et que, d'une exception, on ne saurait faire une règle. Il est certain que nous n'apportons qu'un fait et encore n'avons-nous qu'un unique cas de peste pulmonaire primitive à la suite du bubonique initial, mais nous avons dit pourquoi l'épisode s'était limité à une seule victime et nous avons lieu de nous en féliciter. Par contre, on nous fera remarquer avec raison que depuis

5 ans la plupart des épidémies de pulmonaire des Hauts-Plateaux ne peuvent se rattacher à un cas de bubonique et que ces faits ne sont pas spéciaux à Madagascar. Il est exact que certaines épidémies locales ne se sont manifestées que sous la forme pulmonaire, à contagion interhumaine, mais il est rare que l'on ait pu remonter au premier cas ; dans ces conditions, il est impossible d'affirmer ou de nier qu'il y ait eu à l'origine un cas de bubonique. Ce que nous savons pertinemment, c'est que la peste bubonique est plus fréquente en Emyrne qu'on l'a tout d'abord supposé et que beaucoup de cas restent méconnus ; n'avons-nous pas vu, dans des villages contaminés où nous avions l'occasion de nous rendre, des indigènes à l'aspect profondément infecté, atteints de bubons suppurants abondamment ; du sérum sanguin prélevé chez deux de ces individus agglutinait le bacille de Yersin ; les circonstances ne nous permirent pas de rechercher si le pus renfermait encore un bacille virulent, au milieu de la flore de suppuration que révélait l'examen microscopique. A Tananarive, il a suffi d'un sévère rappel à l'observation des règlements sanitaires pour que 19 cas de bubonique soient signalés en moins de 3 mois, dans la ville même, dont 5 avant la mort ! Antérieurement, ces cas dépistés seulement par des ponctions d'organes (sans mention de l'existence d'un bubon sur la fiche sanitaire), eussent été étiquetés septicémiques. Le nombre de ces derniers tend, de ce fait, à diminuer bien qu'il y en ait toujours Le rôle du rat s'affirme donc de plus en plus dans l'épidémiologie de la peste des Hauts-Plateaux. Il est à notre avis capital dans la détermination du premier cas d'une épidémie de pulmonaire, et, là encore, c'est une observation faite en milieu Européen qui a contribué à fortifier notre opinion.

Le 15 août 1926, une jeune femme européenne mourait de peste pulmonaire après cinq jours de maladie ; une épidémie faisant 15 victimes dérivait de ce cas initial. Personne dans l'entourage n'était malade, aucun des domestiques ne s'était absenté, pas de rats pesteux dans la maison ou le voisinage ; à cette époque, la plus froide de l'année, la peste bubonique est exceptionnelle dans la capitale et sur les Hauts Plateaux. Les symptômes furent tout d'abord attribués à la grippe par la malade, et bien que la recherche d'un bubon n'ait pas été systématiquement pratiquée, rien ne permet de supposer qu'il en ait existé un d'apparent. Lorsque, l'état général s'aggravant, les crachats prirent le caractère de l'expectoration pesteuse, un examen bactériologique fixa immédiatement le diagnostic, confirmé dans la suite au laboratoire. Nous étions manifestement là en présence d'un cas de

pulmonaire sans liaison apparente avec aucun autre et dont l'origine restait imprécise. Ce n'est pas sans une certaine anxiété que la population européenne, justement émue, se demandait si la peste pulmonaire limitée jusqu'ici au milieu indigène, toujours suspect de s'être infecté dans les villages extérieurs, allait maintenant frapper au hasard des Européens qui, comme cette dame, vivaient dans les meilleures conditions de confort et d'hygiène. L'hypothèse d'un porteur de germes, sain, ayant contaminé directement la malade était assez invraisemblable dans ce milieu et à une époque où la peste est extrêmement rare en Emyrne : elle ne nous retint pas longuement. Beaucoup plus importants devaient être certains renseignements qui nous furent donnés, lesquels, sans constituer des éléments de certitude, pouvaient du moins nous faire envisager une autre hypothèse sur l'origine de cette peste pulmonaire, d'apparence primitive : avant que l'attention du médecin fut attirée sur les manifestations pulmonaires graves qui devaient l'emporter en cinq jours, Mme X... était déjà souffrante : paludéenne habituelle, ces symptômes furent attribués au paludisme. Ils duraient en réalité depuis une quinzaine de jours, date à laquelle la malade revenait de Tamatave ; on nous précisa même que dans le train qui la ramenait, Mme X... avait été prise de violents frissons ; elle resta toujours plus ou moins fatiguée pendant les deux semaines qui suivirent, puis les signes pulmonaires se déclanchèrent.

Or, à la même époque, un Européen de Tamatave que ses fonctions obligeaient à séjourner fréquemment dans les magasins du port, mourait de peste bubonique et des rats pesteux étaient trouvés dans ces magasins. Un paquebot en rade, partant à la Réunion où il arrivait 2 jours après, débarquait deux membres de son équipage atteints de peste bubonique ; coïncidence au moins curieuse, la Réunion d'abord, Maurice ensuite, se trouvaient à nouveau contaminés peu après l'arrivée de ce paquebot dans leur port. Mme X... était revenue, il est vrai, de Tamatave depuis quinze jours, ayant donc dépassé de beaucoup la période normale d'incubation de la peste, mais ne pouvait-elle pas transporter sur elle ou dans ses bagages des puces infectées ? N'aurait-elle pas même été contaminée à Tamatave, restant porteuse de germes pendant quelques jours, faisant peut-être une peste atténuée comme les malaises qu'elle ressentit le laisserait supposer, jusqu'au jour où les circonstances favorables, spéciales à l'Emyrne, ont déterminé les manifestations pulmonaires ? Cette hypothèse s'accorderait parfaitement avec les faits observés par LÉGER et BAURY au Sénégal où, dans l'entourage de pesteux bubo-

niques, on trouva des porteurs de germes, en apparence bien portants. De tels porteurs, il y en a vraisemblablement partout où sévit la peste murine et sa conséquence logique, la peste bubonique humaine. La persistance du bacille pesteux dans l'organisme sain ou malade a été démontrée par Leger et Uriarte (1). Nous-même avons observé une peste pulmonaire secondaire mortelle chez un enfant qui avait un bubon cervical depuis quinze jours, dont la nature était méconnue, bubon suppuré dans lequel nous avons pu isoler un germe aussi virulent que celui du poumon de l'enfant. Enfin, dans des conditions très spéciales, il est vrai, (traitement par le bactériophage) il nous a été donné de voir évoluer et se terminer par la mort une peste pulmonaire primitive, 14 jours après la guérison apparente d'une première atteinte, sans qu'il y ait pu avoir nouvelle contamination. Dans des circonstances identiques, le docteur Mury, à Majunga, enregistra deux septicémies mortelles chez deux buboniques qui semblaient guéris par des inoculations de bactériophage *in loco*, septicémies survenues 10 jours après. Aussi, devant ces constatations, on conçoit qu'il serait imprudent de nier tout rôle actif au facteur « rat » dans l'éclosion d'une épidémie de peste pulmonaire, sous le prétexte que la contagion interhumaine est seule manifestement en cause au cours de l'épidémie constituée. Cette dernière dérive d'un premier cas, méconnu le plus souvent, et toutes les fois qu'il nous fut permis de remonter à l'origine, nous avons eu lieu de supposer qu'il s'agissait en réalité de peste pulmonaire secondaire, à moins qu'une pulmonaire primitive contractée auprès d'un bubonique ait ouvert la scène comme dans le cas de l'observation typique signalée plus haut.

La clinique, en effet, nous apporte un argument fondamental en faveur de la thèse que nous soutenons : en l'absence de contagion directe près d'un septicémique ou d'un bubonique, un premier cas de pulmonaire, d'apparence primitive, ne ressemble jamais à ceux qui vont en dériver. Nous nous sommes déjà étendu sur ce point dans notre premier mémoire, en mentionnant les différences capitales qui séparaient le caractère de l'expectoration du cas original et des autres. La durée de la maladie, son allure clinique sont encore essentiellement différentes. Ce premier cas évolue toujours assez longuement, 5, 6, 8, même 12 jours. Le médecin ne songe pas à la peste, le malade accuse des symptômes imprécis parmi lesquels les signes pulmonaires

(1) M. Leger. La Peste. Rôle de l'homme dans la conservation du virus. *Paris Médical*, 5 juin 1926, p. 555.

ne sont pas très marqués d'emblée ; ce n'est qu'à la fin que le diagnostic se précise, que l'expectoration prend ce caractère si spécial où la disparition des germes associés, toujours présents, coïncide avec une contagiosité jusque-là très faible, si tant est qu'elle existe. Bref, il semble bien qu'on soit là en présence d'une septicémie compliquée de pneumonie (peste à bubons non apparents). Il ne saurait s'agir, en l'espèce, de contamination directe, d'homme à homme, avec ensemencement primitif du poumon. Le germe est arrivé au poumon par étapes, les défenses naturelles de l'organisme sont intervenues en partie comme le prouve la durée de la maladie, ce qui ne se voit jamais dans la peste pulmonaire primitive typique. Les constatations histologiques de NATTAN-LARRIER qui distingue nettement l'une et l'autre des pneumonies pesteuses (1), doivent être retenues et confirment pleinement les données épidémiologiques.

Nous considérons le premier cas d'une épidémie de pulmonaire comme une pneumonie secondaire, d'origine murine très probable, si l'on veut bien convenir que le rôle des ectoparasites, autres que la puce du rat, est très secondaire dans la transmission de la peste. D'ailleurs, en Emyrne, le nombre « absolu » des pestes pulmonaires (dont la plupart sont constituées par des foyers où joue seule la contagion humaine, une fois l'épidémie déclanchée) est en rapport direct avec le nombre des buboniques-septicémiques. Or c'est pendant la saison chaude que la peste murine se rencontre et intervient, du fait que les rats abandonnent les rizières inondées pour se réfugier dans les cases voisines. Bien plus, l'examen de la courbe jointe à ce travail nous révèle un fait intéressant : la saison des pluies ne commence qu'en octobre, tandis que la peste subit sa recrudescence dès le mois d'août. Cette anomalie avait intrigué BOUFFARD qui en trouva facilement la cause : en août, les rizières sont artificiellement inondées pour les besoins de la culture par les Malgaches qui disposent à cet effet d'un système de canaux et de vannes. Le rat quitte la rizière à cette époque et la peste redevient épidémique. Enfin, il n'est pas impossible qu'une épidémie de pulmonaire soit provoquée par un porteur de germes atteint de peste ambulatoire à forme pulmonaire. A ce sujet, l'auto-observation du docteur ACAR, citée par LEGER, est des plus instructives. Nous pensons qu'en Emyrne un tel porteur serait des plus dangereux pour son entourage ; mais jusqu'à présent, dans les lazarets ou les hôpitaux, nous n'avons jamais constaté de cas analogues ; quand le bacille pesteux a été décelé

(1) *Bulletin de la Soc. de Path. Exot.*, 10 novembre 1926, p. 827.

dans un crachat, la mort s'en est toujours suivie à brève échéance. De même, nous n'avons jamais rencontré de bacilles pesteux au cours des nombreux examens d'expectoration ou d'exsudat pharyngé demandés par nos camarades de l'hôpital militaire pour tous les malades atteints d'affection des voies respiratoires, non suspects de peste cliniquement.

De cet exposé, il résulte pour nous que la peste pulmonaire est en relation indirecte peut-être, mais certaine, avec la peste murine, et que le problème qui se pose maintenant est le suivant : dans des circonstances épidémiologiques identiques, pourquoi les manifestations de pneumonie pesteuse primitive sont-elles si fréquentes sur les Hauts Plateaux, alors qu'elles sont inexistantes dans les régions côtières de Madagascar ?

C'est à l'étude de ce problème que nous allons consacrer la suite de ce travail, sans prétendre d'ailleurs le solutionner complètement car sa complexité ne nous échappe pas.

V. — Deux facteurs, spéciaux a l'Emyrne et liés l'un a l'autre, favorisent et déterminent la peste pulmonaire (1). Un d'ordre physique, la température, l'autre d'ordre biologique, le pneumocoque associé au bacille de Yersin.

1° La climatologie des régions côtières diffère essentiellement de celle des Hauts Plateaux dont l'altitude est de 1.200 à 1.400 m. Bien que des observations récentes aient démontré que la peste pulmonaire peut apparaître en toute saison, le rôle favorisant du froid n'est discuté par personne. Marchoux exprime son opinion sous une forme saisissante : la résistance de l'organisme diffère suivant que « le thermomètre indique 30° au-dessus ou 30° au-dessous de zéro ». Comme dans tous les pays de la zone tropicale, l'année est divisée en deux saisons : l'une chaude et pluvieuse, d'octobre à avril, l'autre froide et sèche durant les autres mois. Les températures moyennes observées sont les suivantes :

Régions côtières (absence de peste pulmonaire).

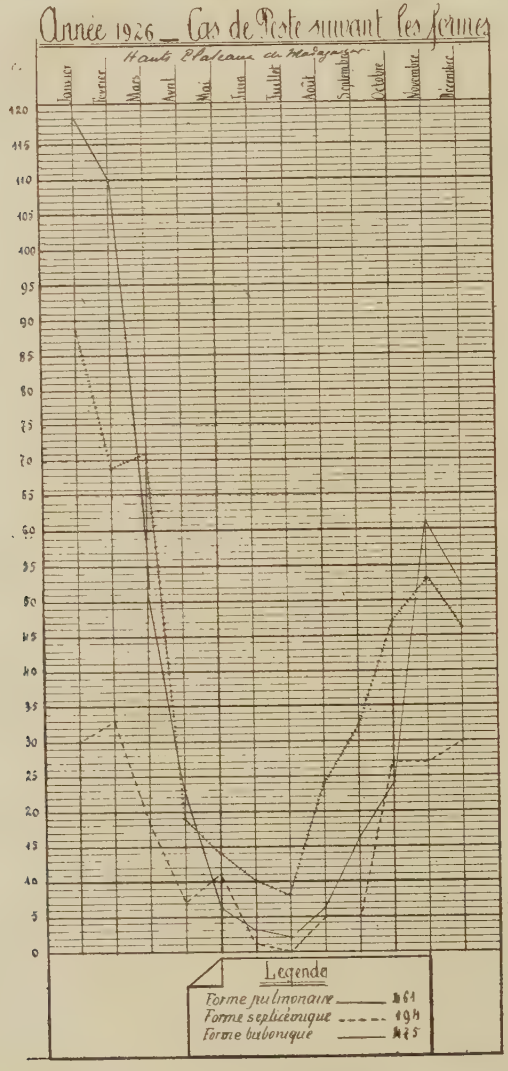
	Saison sèche et froide	Saison chaude et pluvieuse
Majunga.	20 à 24° . . .	30 à 36°
Diégo-Suarez	21 à 29°	24 à 32°
Tamatave	17 à 28°. . . .	24 à 35°

Hauts-Plateaux (fréquence de la peste pulmonaire).

Tananarive, Ambositra, Antsirabo, Miarinarivo.	4 à 22°	15 à 30°

(1) Le terme « peste pulmonaire » ne s'appliquera désormais qu'à la peste primitive, directement contagieuse.

Notons en ce qui concerne l'Emyrne, pays d'altitude, que des différences considérables s'observent entre les températures du jour et de la nuit, que le thermomètre descend parfois à 0° en



saison froide ; comme l'humidité relative y est sensiblement la même qu'à la côte, c'est-à-dire élevée, nous trouvons là un ensemble de conditions qui prédisposent aux affections respira-

toires en général. Les Européens savent par expérience combien l'on s'enrhume facilement à Tananarive. Sur le graphique des cas de peste contrôlés au laboratoire dans la province de Tananarive en 1926, nous voyons que la peste pulmonaire est *relativement* plus fréquente que la bubonique d'avril à novembre, saison froide. Dans les provinces d'Ambositra et de Miarinarivo, des épidémies de pulmonaire ont sévi en juin-juillet ; la plus forte épidémie de Tananarive eut lieu en juin 1921.

2° Favorisées par les variations brusques de température contre lesquelles les indigènes sont très mal garantis, les pneumonies prédominent dans la pathologie des Hauts Plateaux. Dues pour la plupart au pneumocoque, elles sévissent d'autant plus qu'elles ne créent pas d'immunité, paraissant plutôt sensibiliser l'organisme à une nouvelle atteinte. Les Malgaches qui ont eu plusieurs pneumonies sont légion. Le pneumocoque est également l'agent de nombreuses septicémies et méningites mortelles. Si aucune région d'Afrique ou de Madagascar n'est réellement épargnée par les pneumococcies, il n'est pas de pays où ces affections sévissent avec autant d'intensité et de gravité qu'en Emyrne, où elles causent chaque année près d'un tiers des décès totaux. Sur le littoral de Madagascar, elles sont beaucoup plus rares.

Pour tous ceux qui connaissent le rôle du pneumocoque dans les régions de la Grande Ile où se rencontre précisément la peste pulmonaire, la question ne manque pas de se poser des relations qu'il peut y avoir entre ce germe et le bacille de Yersin dans la détermination de la pneumonie pesteuse et ses conséquences. A notre avis, le rôle du pneumocoque est capital et les constatations qu'il nous a été donné de faire méritent d'être rapportées. Nous essaierons d'en tirer quelques conclusions.

VI. — Pneumocoque et bacille de Yersin

A. — *Leur association est fréquente dans toutes les formes de la peste en Emyrne.*

Ce n'est pas un fait nouveau que de signaler cette association. Dujardin-Beaumetz rappelait, au cours d'une récente discussion à la Société de Pathologie Exotique, que c'est elle qui causa la méprise de Kitasato à Hong-Kong en 1894, et que « la présence du pneumocoque, même dans la peste purement ganglionnaire que d'ailleurs elle aggrave, est assez fréquente » (1).

(1) *Bullet. de la Soc. de Path. Exot.*, octobre 1926, p. 671.

Guinon, Mlle de Pfeffel et Lamy ont rapporté un cas de septicopyohémie où les deux germes coexistaient (1). Le Dantec, au sujet de la pneumonie pesteuse, écrit (2) : « La pneumonie pesteuse est quelquefois déterminée par une infection mixte, bacille de Yersin et pneumocoque de Talamon-Franckel. Si le pneumocoque est virulent, il se généralise plus vite que le bacille pesteux et la culture du sang ne décèle que le pneumocoque. Au contraire, si le pneumocoque est peu virulent, il ne produira qu'une lésion locale et le bacille de Yersin aura le temps d'évoluer sur le terrain affaibli par le premier microbe ». Les expériences de Goss sur le cobaye, rappelées par Dujardin-Beaumetz (3), viennent en partie à l'appui de ces affirmations. A propos d'un cas de méningite pesteuse survenue chez un Sénégalais atteint de pneumonie à pneumocoques avec péricardite, Nogue, impressionné par la découverte des porteurs de germes faite par Leger et Baury, se demande si « la virulence des germes pesteux, jusque-là latents, se serait exaltée ; le bacille de Yersin n'aurait été qu'un microbe de sortie (3).

Les traités classiques recommandent de se servir du cobaye pour isoler le bacille pesteux des crachats, la souris étant un réactif moins certain à cause de sa sensibilité spéciale au pneumocoque qui coexiste souvent avec le bacille de Yersin.

A Tananarive, Bouffard constata la présence du pneumocoque à côté du bacille pesteux dans l'expectoration des malades au début de la première épidémie ; quand celle-ci fut nettement constituée, le bacille pesteux fut seul rencontré. Dans la suite, l'examen de plus de 15.000 frottis d'organes effectués en vue du dépistage de la peste nous révéla la fréquence de cette association. Si la présence de rares diplocoques, du type pneumocoque, ne signifie pas grand chose dans un crachat ou un frottis d'organe après la mort, surtout lorsque ce germe est réparti au milieu d'autres d'infection agonique, il n'en est pas de même de l'existence, en grande quantité parfois, de ce microbe existant seul ou à côté du bacille pesteux, chacun répondant morphologiquement à sa description habituelle.

Dans les bubons, l'association se rencontre dans le dixième des cas environ, mais il est vraisemblable d'admettre que le pneumocoque n'est là qu'un germe d'infection secondaire, car dans un bubon récent, ponctionné avant la mort, il est exceptionnel de le rencontrer. Dans des foyers pesteux, il nous est

(1) *Soc. Médic. des Hôpit. de Paris*, 27 juillet 1923.

(2) Le Dantec. *Précis de Path. Exot.*, 3e édition, 1911, t. I, p. 401.

(3) Nogue. Un cas de méningite pesteuse *Bull. Soc. de Path. Exot.*, mai 1923, p. 380.

arrivé de recevoir des frottis de ganglion ne renfermant que du pneumocoque bien que tous les signes cliniques fûssent en faveur de la peste.

Dans la peste septicémique, l'association est plus fréquente ; les frottis de foie renferment souvent les deux germes. Mais ces constatations seraient banales et ne pourraient que nous démontrer le rôle du pneumocoque, si répandu en Emyrne, comme agent d'infection secondaire, puisqu'il s'agit de constatations faites sur le cadavre.

Dans la peste pulmonaire, nos observations sont autrement précises, car nous disposons d'un moyen précieux d'investigation en cours de maladie : l'examen de l'expectoration qui peut être fait à plusieurs reprises chez un même malade. Aussi, après avoir noté que l'association pneumocoque-Yersin est fréquente dans la peste pulmonaire, entrons dans le détail des faits.

B. — *Lorsqu'il y a association, le pneumocoque précède toujours le bacille pesteux dont il retarde momentanément le développement.*

Quand nous avons défini les caractères de l'expectoration dans la peste pulmonaire, nous avons insisté sur les différences constatées selon que l'on se trouvait au début ou au cours d'une épidémie. Si le bacille pesteux existe seul après quelques passages humains (et la maladie évolue alors très rapidement), le pneumocoque se rencontre constamment dans le premier cas; il persiste deux, trois ou quatre jours, puis le bacille pesteux dont on voyait à peine un ou deux éléments par champ, se développe rapidement tandis que le premier germe disparaît; les deux microbes n'existent jamais en nombre égal, soit dans l'expectoration, soit dans les frottis d'organes. La mort s'ensuit toujours et nous avons montré comment la contagion était subordonnée à la période à laquelle survenait le décès.

Observations. — 1° Trois indigènes appartenant à une même famille meurent dans la journée, suspects de peste pulmonaire en raison de l'épidémie qui règne dans le village. Les frottis d'organes prélevés dans de bonnes conditions nous montrent :

Chez l'un, du bacille pesteux à l'état pur dans chaque poumon.

Chez un autre, du bacille pesteux à l'état pur dans un poumon, du pneumocoque dans l'autre.

Chez le troisième, du pneumocoque dans les deux poumons.

Nous ne concluons à la peste que pour les deux premiers,

bien que les trois aient présenté des symptômes identiques et devaient cliniquement être considérés comme des pesteux pulmonaires par le service d'hygiène.

2° Au cours d'une épidémie de famille à Tananarive en 1923, le nommé RABOKOTO, déjà malade, s'enfuit de la case où il est en surveillance et vient mourir dans une maison voisine de notre laboratoire. L'histoire de cet indigène nous étant connue, nous allons pratiquer nous-même les ponctions pulmonaires, mais la présence d'un épanchement pleural ne nous permet pas d'arriver au poumon. Le diagnostic restant douteux d'autant que la maladie a semblé plus longue chez RABOKOTO que chez ses parents, nous pratiquons l'autopsie : le poumon droit est entièrement hépatisé dans son tiers supérieur; dans ce bloc pneumonique, les frottis ne nous montrent que du pneumocoque, en quantité considérable et de très rares cocco-bacilles suspects qui n'auraient pas retenu notre attention dans d'autres circonstances; mais la base de ce poumon et la totalité du gauche sont œdématiées, la sérosité sanglante qui s'en écoule à la pression foisonne de bacilles pesteux à l'exclusion de tout pneumocoque.

3° Sœurs ANT. et EDW., religieuses Européennes, contaminées près de pesteux pulmonaires, éliminent pendant 4 jours du pneumocoque en abondance. Dès que celui-ci disparaît des crachats pour être remplacé par le Yersin, la maladie évolue à son tour rapidement, l'issue fatale n'étant retardée que de peu par un traitement spécifique intensif.

4° M. X..., Européen, contaminé par sa femme, a de légers signes de bronchite, un peu de fièvre, depuis le premier jour de l'observation, 16 août, jusqu'au 20. Les crachats abondants, non sanglants, renferment une énorme quantité de pneumocoques; pas le moindre coccobacille suspect. Le 20 août, on note 2 à 3 germes ayant toutes les apparences du bacille pesteux ; le pneumocoque disparaît en moins de 48 h. et le bacille pesteux le remplace pour ne plus exister que seul, aussi nombreux que l'était le pneumocoque. La mort survient le 24, malgré un traitement intensif entrepris dès le 16 août, tant à titre préventif que curatif.

Enfin, nous n'en sommes plus à compter chez l'indigène le nombre de cas où, en plein foyer de peste bubonique et pulmonaire, des frottis de poumon renferment de rares coccobacilles en navette au milieu de nombreux pneumocoques, alors que la mort survient dans des conditions identiques à celle d'individus dont les poumons ne renferment que du bacille pesteux.

Lorsqu'il y a association, nous pouvons distinguer une première étape « pneumococcique », distincte de la seconde, l'étape

« pesteuse ». Nous avons dit que la première étape s'observait toujours dans le premier cas d'une épidémie, quand on ne pouvait le rattacher directement à une bubonique contagieuse. Or, il n'est pas sans intérêt de remarquer que les faits ne se passent pas identiquement chez l'Européen et l'Indigène. Si chez ce dernier il arrive, mais rarement, que le pneumocoque soit rencontré en pleine épidémie, cette constatation semble presque la règle dans la peste pulmonaire de l'Européen, même après plusieurs passages du bacille pesteux par le poumon humain.

Les deux religieuses (obs. 3) ont contracté la peste auprès d'indigènes morts très rapidement, sans phase « pneumococcique » et qui constituaient déjà le troisième chaînon d'une épidémie. En même temps qu'elles, une sœur Malgache était contaminée ; sa maladie ne durait que 24 h. et ses crachats ne renfermaient que du bacille pesteux. Au cours de cette épidémie dont les premiers cas restèrent méconnus, une vingtaine d'indigènes furent suivis dans les lazarets : sauf chez un seul, Rabokoto dont nous avons relaté plus haut les constatations d'autopsie, les crachats et frottis de poumon ne révélèrent à l'examen microscopique que du bacille pesteux et l'évolution de la maladie fut très rapide.

Avec M. X... (obs. 4) était mise en observation une domestique indigène. Celle-ci fut enlevée en moins de 24 h. ses crachats ne renfermèrent jamais de pneumocoque.

Enfin, une autre constatation intéressante devait être faite au cours de cet épisode épidémique : Mlle M... Européenne, qui avait été aussi très exposée, était atteinte dans les mêmes conditions que M. X... de fièvre, toux légère, expectoration parfois hémoptoïque ; absence d'hématozoaires dans le sang. Ces phénomènes durèrent une huitaine de jours. Les crachats examinés plusieurs fois par jour ne renfermèrent jamais que du pneumocoque, sans le moindre coccobacille agramien. Une hémoculture pratiquée le douzième jour de l'observation resta négative. Mlle M... s'est depuis très bien portée.

Dans le cas particulier, il est permis de supposer que le sérum injecté préventivement à fortes doses empêcha le bacille pesteux de se développer, mais la « phase pneumococcique » exista sans aucun doute.

Sur 5 Européens qui sont morts de peste pulmonaire primitive à Tananarive depuis 1923, dont 4 à la suite de contagion directe, 4 eurent une phase « pneumococcique » qui dura 3 ou 4 jours. La phase « pesteuse » n'apparut qu'ensuite et l'évolution de la maladie ne prouva nullement que le bacille de Yersin avait perdu sa virulence, bien au contraire ; les recherches expéri-

mentales effectuées dans cette voie nous le démontrent amplement à côté de l'observation des faits épidémiologiques.

C. — *L'association pneumocoque-Yersin, au sortir de l'organisme humain crée chez l'animal une infection plus rapidement mortelle que chacun des deux germes inoculés séparement.*

On sait que le bacille pesteux perd partiellement de sa virulence quand il est associé aux microbes de la suppuration ou de la putréfaction. Tandis que nos cobayes inoculés meurent entre 3 et 5 jours quand le matériel utilisé, crachat ou fragment d'organe, renferme le microbe à l'état pur, nous avons vu la mort au septième jour, dans les quelques circonstances où des identifications furent poursuivies avec du matériel expédié de l'extérieur, souillé de germes variés. Les faits se passent tout autrement lorsque l'association « pneumocoque-Yersin » entre seule en jeu.

1° GABR..., 17 ans, métis, est amené à l'hôpital indigène atteint de pneumonie et meurt deux jours après, le 28 août 1924. Les crachats ont été examinés par le docteur COUVY, médecin traitant, et n'ont révélé que du pneumocoque. Le diagnostic porté est celui de pneumonie gauche ; toutefois, intrigué par ce décès rapide, notre collègue ponctionne les poumons après la mort et au milieu d'une quantité de pneumocoques constate sur les frottis quelques coccobacilles agramiens, dont certains à coloration bipolaire. Il nous demande notre opinion, et nous convenons ensemble qu'il serait utile et au moins instructif d'identifier ces germes ; mais leur nombre est si limité qu'on ne saurait modifier le diagnostic établi par la clinique. Avant que le cadavre soit remis à la famille, nous ponctionnons le poumon gauche dont nous retirons un peu de sérosité, diluée immédiatement en eau salée et inoculée à un cobaye ; l'animal meurt après 30 h. : on constate un œdème gélatiniforme dans le tissu cellulaire au niveau du point d'inoculation, le foie est gros, la rate diffluente, un peu hypertrophiée, sans granulations. A l'examen des frottis, la rate renferme de nombreux pneumocoques et de très rares cocco-bacilles du type pesteux ; le foie a moins de pneumocoques mais davantage de germes agramiens suspects (cobaye n° 1). L'ensemencement du sang du cœur nous donne à 37° uniquement du pneumocoque ; à 20° en 2 jours, des colonies de bacille pesteux identifié comme tel par les épreuves habituelles.

Au cours de l'autopsie, un second cobaye a été inoculé sur peau scarifiée avec de la pulpe hépatique du premier : la mort survient en 3 jours et cette fois, il n'y a que du bacille pesteux

dans les organes et en culture (cobaye n° 2). Avec la culture à 20° du cobaye n° 1, un troisième animal est éprouvé par injection sous la peau d'une forte dose d'émulsion ; il meurt en 48 h. de peste septicémique ; comme dans le cas du cobaye 2, il ne pousse que du Yersin à 20° et 37°, la culture étant comme toujours plus abondante à 20°.

Dans la suite, au cours d'inoculations d'épreuve sur des animaux que nous avions tenté de vacciner par divers procédés, cette souche fut utilisée chez 3 cobayes qu'elle tua en 3, 4 et 5 jours à la dose de 1/10 de cm³ d'une faible dilution de culture en gélose.

2° M. X..., en observation à l'hôpital militaire dès le décès de sa femme le 16 août 1926, élimine de nombreux pneumocoques dans une expectoration d'aspect banal. En raison des faits antérieurement constatés nous demandons que les crachats nous soient envoyés plusieurs fois par jour, même la nuit, afin de saisir l'apparition possible des premiers bacilles suspects, indication capitale au point de vue thérapeutique et prophylactique.

Les crachats sont examinés 5 fois par 24 h.

Le 16 août, pneumocoques ; le 17, ceux-ci augmentent considérablement, à tel point que nous jugeons utile de conseiller l'injection de sérum antipneumococcique au malade qui 5 jours avant a reçu du vaccin antipneumo, parce que sa femme était considérée comme atteinte de pneumonie. Un cobaye est inoculé par scarification sur peau rasée avec les crachats du 17 : l'animal reste indemne.

Sacrifié le 5 septembre, il ne présente aucune lésion.

Le 18 et le 19 ; l'aspect du crachat est le même.

Le 20, au milieu des pneumocoques, nous voyons par champ 1 ou 2 cocco-bacilles suspects. Devant cette constatation et malgré que l'état général du malade soit bon, la sérothérapie antipesteuse, faite déjà largement à titre préventif, est appliquée à fortes doses curatives, intraveineuses et intramusculaires.

Un cobaye est inoculé avec les crachats du 20, par la même technique que ci-dessus : l'animal est malade le 22 et meurt avant la fin du troisième jour. A l'autopsie, pas de bubon ni de nodules dans la rate qui est seulement hypertrophiée et congestionnée ainsi que le foie et les poumons ; les organes sont farcis de pneumocoques au milieu desquels se voient de très rares coccobacilles en navette et agramiens. L'ensemencement du sang du cœur à 37° donne une culture de pneumocoques, en apparence pure ; à 20°, une souillure due au staphylocoque empêche l'identification de petites colonies apparues en 48 h. et ressemblant au bacille de Yersin.

Le 21, les pneumocoques diminuent tandis que les germes agramiens augmentent.

Le 22 et le 23, c'est à peine si on voit 2 à 3 pneumocoques par champ au milieu d'une quantité prodigieuse de bacille pesteux.

Un cobaye est inoculé toujours par la même voie avec les crachats du 23 et meurt le 26. Les constatations d'autopsie sont cette fois plus nettement en faveur de la peste, la rate étant granuleuse ; les frottis montrent de nombreux bacilles pesteux et de rares pneumocoques : ceux-ci sont isolés à 37° tandis qu'à 20° le bacille pesteux est facilement identifié.

Deux rats blancs sont inoculés sous la peau avec une trace de cette culture émulsionnée en eau salée : l'un meurt en 48 h., l'autre en 72 h., le foie et la rate renferment du pneumocoque et du bacille pesteux, isolés respectivement à 37° et à 20°. Les quelques pneumocoques qui s'étaient conservés dans le sang du cœur du cobaye ensemencé largement ont suffi à créer cette infection mixte, car leur nombre était infime par rapport à celui des bacilles pesteux qui seuls semblaient avoir poussé à basse température.

Avec la culture de pneumocoque isolée sur le cobaye mort le 26, repiquée en milieu T, 2 rats blancs sont inoculés sous la peau, l'un avec 1 cm^3 meurt en 24 h. de septicémie pneumococcique, l'autre avec 1/2 cm^3 meurt en 48 h. de la même affection.

M. X..., mourut le 24 août, expectorant depuis la soirée du 23 du bacille pesteux à l'état pur ; les crachats avaient pris l'aspect classique de la période terminale de la peste pulmonaire. Le docteur ROBIE a bien voulu se charger de l'isolement de ce pneumocoque. Qu'il trouve ici l'expression de nos vifs remerciements pour sa précieuse collaboration.

3° RAZ.. , 26 ans, femme indigène, est prise de symptômes pulmonaires graves, avec expectoration sanglante où nous ne trouvons que du pneumocoque ; le médecin traitant soupçonne la peste. Un rat blanc est inoculé sous la peau avec une forte dose de crachat : il reste indemne. RAZ... a été enlevée en deux jours et un deuxième examen de crachat ainsi que des frottis de poumon *post mortem* n'ont révélé que du pneumocoque.

(*A suivre*).

Recherches sur le passage des Spirochètes à travers les muqueuses et la marche des infections mixtes spirochéto-trypanosomiennes,

Par J. Gwélessiany.

Un certain nombre d'auteurs ont étudié la question du passage des spirochètes à travers les muqueuses. La plupart (Uhlenhuth, Hübner et Weithe, Manteufel, Nattan-Larrier, Inado, Ido, Edm. Sergent, H. Fobey, Courmont, Durand, Savini, Schellack) pensent que les spirochètes peuvent pénétrer, non seulement par la muqueuse saine, mais même par le tégument sain. La plupart des expériences ont porté sur des animaux de laboratoire et surtout sur des rats et des souris. Malheureusement, une grande partie de ces expériences ont été faites de telle façon qu'on est en droit de se demander si la muqueuse et le tégument pouvaient rester intacts après la manipulation. Par exemple, on tondait, on rasait, on épilait, on lavait au savon, on employait des sondes, des pipettes, etc. Les muqueuses et le tégument sont tellement fragiles, que nous pensons qu'après ces traitements ils doivent être altérés.

En 1912, C. Nicolle, L. Blaizot et E. Conseil dans une note préliminaire à leur travail classique sur l'étiologie de la fièvre récurrente montraient que le *Sp. recurrentis* déposé sur la conjonctive de l'homme reproduit l'infection.

Il faut mentionner aussi l'expérience involontaire d'Edm. Sergent (publiée en 1913). Le 22 mai 1911, trois personnes inoculèrent sous la peau d'un singe du sang qui contenait des spirochètes de la fièvre récurrente. Un brusque mouvement du singe détacha l'aiguille de la seringue et un jet de sang atteignit le visage des trois personnes. Au bout de 8 jours deux de ces personnes, qui n'avaient pas de lunettes, avaient pris la fièvre récurrente. La troisième était indemne, probablement grâce à la protection des muqueuses oculaires par les lunettes.

Cette observation semble donc bien montrer que les spirochètes de la fièvre récurrente peuvent traverser les muqueuses saines.

Nous avons repris cette question à laquelle peu de travaux et d'expériences systématiques ont été consacrés. En outre, le travail d'Iwanoff et Mesnil nous a donné le moyen de faire des expériences en contrôlant l'intégrité des muqueuses.

Le but de leur travail était de voir si le *Trypanosoma equiperdum* pouvait passer à travers les muqueuses saines et le tégument intact. Nous savons que la plupart des auteurs (LAVERAN et MESNIL, ROUGET, MANTEUFFEL, SCHNEIDER et BUFFARD, NATTAN-LARRIER) admettent que *Tryp. equiperdum* passe à travers la muqueuse saine et qu'il est aussi le seul trypanosome possédant cette propriété.

Après les recherches d'IWANOFF et MESNIL, nous pouvons dire que le *Trypanosoma equiperdum*, comme les autres trypanosomes, ne traverse ni la muqueuse saine, ni le tégument intact. Avant de commencer leurs expériences, les auteurs prenaient toutes les précautions pour que la muqueuse reste intacte. Pour cela, ils nourrissaient les animaux pendant un certain temps (15 jours au moins) de grains triés (pour les souris) et de luzerne fraîche (pour les cobayes et les lapins). On isolait les animaux dans des cages où l'on ne mettait ni foin ni paille. On examinait aussi la peau et la muqueuse à la loupe. Si la muqueuse ou la peau était blessée, on ne soumettait pas les animaux à l'expérience. Sur 71 cas, il n'y eut qu'un cas positif.

Nous avons fait nos expériences avec deux spirochètes : *Treponema duttoni* (1) et *Treponema crocidurae* (2).

Le *Treponema crocidurœ* a été relativement peu étudié et nous rappellerons les travaux dont il a, jusqu'ici, fait l'objet.

Treponema crocidurœ a été découvert par A. LEGER en 1917 à Dakar dans le sang de la musaraigne (*Crocidura stampflii* JENTINCK). A ce sujet l'auteur donne les indications suivantes : longueur moyenne de 14 à 16 μ sur 0,25 μ, avec 4 ou 5 ondulations. Les tours de spire sont d'une régularité presque parfaite, de dimensions à peu près égales, mesurant en moyenne 2 μ de largeur sur 1 μ à 1,5 μ de profondeur.

Ensuite A. LEGER et de GALLEN ont étudié la nature de ce spirochète et ils ont démontré qu'il est inoculable au rat blanc et au rat sauvage, au campagnol, à la souris blanche, à la souris grise et également aux singes. La marche de la maladie chez les singes est comparable à celle de la fièvre récurrente.

MATHIS et GUILLET arrivèrent à inoculer des lapins, alors que A. LEGER et LE GALLEN avaient considéré cet animal comme réfractaire à l'infection par le *Treponema crocidurœ*.

(1) Isolé par BRUMPT à partir d'Ornithodores récoltés en 1920 aux environs de Brazzaville (Dr OUZILLEAU). Entretenu sur souris au laboratoire depuis le 6 novembre 1925.

(2) Origine Mathis (Dakar). Entretenu sur souris depuis le 31 mai 1926.

Pour savoir si l'homme est inoculable, M. Leger, puis Mathis, ont fait des expériences.

M. Leger a injecté à deux individus volontaires, à Dakar, du sang de musaraigne parasitée. Les deux individus sont tombés malades. Ils avaient de la fièvre ; mais dans le sang on n'a trouvé que l'hématozoaire du paludisme. L'auteur a été obligé de conclure qu'il n'avait provoqué que l'apparition des hématozoaires du paludisme.

Mathis a repris cette expérience sur deux paralytiques généraux et il obtint une maladie tout à fait comparable à la fièvre récurrente. Dans le sang périphérique il ne vit pas de spirochètes ; cependant, le sang pris à un des malades et injecté à des souris blanches, provoqua une maladie, et dans le sang des souris, il constata la présence de spirochètes.

Brumpt a démontré que *Treponema crocidurae* peut être transmis par deux *Ornithodorus* (*O. moubata* et *O. marocanus*).

Enfin, tout récemment, Ch. Nicolle et Ch. Anderson ont étudié comparativement, au point de vue de l'infection qu'ils déterminent, chez le rat, la souris, le cobaye, le lapin, le singe et l'homme, et au point de vue des immunités conférées, le virus récurrent mondial, le virus espagnol, le virus de la fièvre des tiques, et le virus de la musaraigne.

Ils ont montré que, chez le rat et la souris, tous ces virus provoquent des infections par toutes voies (y compris la conjonctivale) et rapprochent le virus musaraigne du virus de la fièvre des tiques.

Signification des signes dans nos tableaux d'expériences :

Pas de spirochète.	—	
Rares.	+	(1-2 par 10 champs)
Peu	++	(1 par champs)
Beaucoup	+++	(5-10 » »
Très nombreux spirochètes. .	++++	(10-50 » »
Trypanosomes	◆	

(Champs Stiassnie, immersion 1/15, oculaire n° 2).

EXPÉRIENCE A

Nous avons déposé dans la bouche de 10 souris avec une pipette tenue à distance du sang contenant des *Treponema crocidurœ*, dilué dans du citrate de soude.

Après	Souris N° 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1-5 jours	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
7	—	—	—	—	—	—	+++	—	—	++
8	+	—	+	++	—	—	+++	—	+	+++
9	++	—	+	+++	—	—	+++	—	+++	+
10	+++	—	+++	++	—	—	++	—	++	—
11	+++	—	+++	mort	—	—	++	—	—	—
12	++	—	++		—	—	++	—	—	—
13	++	—	+		—		+	—	—	—
14	+	mort	—		—	—	—	—	+	—
15-17	—				—	—	—	—	—	
18	—		—		—	—	—	mort	—	—
19	+		—		+	—	+		—	—
20	++		+		+++	—	+		mort	—
21	++		—		+++	+	++			—
22	++		—		+++	+	—			+
23	mort		mort		mort	++	+			+
24						+++	—			+
25						++	—			+
26						++	—			mort
27						+++	—			
28						++++	mort			
29						++++				
30						mort				
31 etc										

Expérience B

On a déposé dans la bouche de 5 premières souris et sur l'œil des 5 autres le mélange de *Trypanosoma brucei* (1) et *Treponema duttoni*, toujours sans toucher ni l'œil, ni la bouche. Souris n° 11 (témoin) : Inoculation du même mélange dans le péritoine.

Après	Souris N° 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11 (témoin)
1 jour	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	— ◆◆
3	—	—	—	+	—	++		+++	+	+	+++ ◆◆◆◆
4	+	—	+	+++	+	++		++	++	++	mort
5	+++	+	+++	+++	++	++		+++	+++	+++	
6	+++	++	++++	+++	++	+++		+++	+++	++	
7	+++	+++	+++	++	++	+++		++	++	++	
8	++	++++	++	++	+++	++		++	++	++	
9	+	++++	++	++	++	++		+	++	++	
10	+++	++++	++	+	++	+		+	+	++	
11	—	++	+	+	+	+		—	++	+	
12	—	++	+	—	++	+		++	++	++	
13	—	++	+	—	++	++		++	+	++	
14	+	+	—	—	++	+		+++	—	+	
15	++	mort	—	mort ◆	+	—		+++	—	—	
16	mort		mort		mort	—		+++ ◆◆	—	+	
17						+		+++ ◆◆◆	—	++	
18						++		+++ ◆◆◆	—	+	
19						+++		+++ ◆◆◆	++	—	
20						—		++++ ◆	++	+	
21						++		++	—	+	
22						+		+	—	—	
23-24						—		—	—	—	
25						—		—	—	—	
26						—		+	—	—	
27						—		++	—	—	
28						—		+	—	—	
29						—		++	—	—	
30						—		+++	—	—	
31						—		++	—	—	
32 etc.						—		mort	—	—	

(1) Entretenu au laboratoire, sur souris, depuis plusieurs années.

EXPÉRIENCE C

Les souris d'expérience C et D furent préparées suivant la méthode préconisée par IWANOFF et MESNIL. On a déposé dans la bouche des 5 premières souris et dans l'œil des 5 autres, le mélange de *Tryp. brucei* et *Treponema duttoni*.

Après	Souris N° 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 jours	—	—	—	—	—	—	—		—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	+ +	—	—
5	—	—	—	—	—	+	+	+ +	—	—
6	+	+ +	—	+ +	+	+ +	+ +	+ + +	+	+ +
7	+ +	+ +	+	+	+	+	+ + +	+ + + +	+ +	+ +
8	+	+ +	+ +	+ +	+	+	+ +	mort	+	+
9	—	+	—	+ +	+	—	+		+	+
10	+ +	+	+	+	—	+	+		—	—
11	+ +	—	+	+	—	—	—		—	+
12	+ +	—	—	—	—	—	—		—	—
13	+	—	—	—	—	—	—		—	—
14-17	—	—	—	—	—	—	—		—	—
18	+ +	—	+	—	—	—	—		—	—
19	+	+	+	—	—	+ +	—		—	—
20	+	—	—	—	—	+	—		—	—
21	—	—	+	+	—	+	—		—	—
22	—	—	+	—	—	—	—		—	+
23	—	—	—	—	—	—	—		—	+
24-27	—	—	—	—	—	—	—		—	—
28	—	—	—	—	—	+	—		—	—
29	—	—	—	—	—	+ +	—		—	—
30 etc.	—	—	—	—	—	—	—		—	—

Souris nos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 et 10 ont guéri.
Souris n° 8. — Après la mort nombreux spirochètes dans le sang du cœur.
La durée d'incubation est de 3 à 5 jours.
Dans les inoculations par l'œil l'incubation est plus courte.
Dans cette expérience, où des précautions ont été prises en vue de l'intégrité des muqueuses, toutes les souris ont contracté la spirochétose ; aucune n'a pris la trypanosomiase.

Expérience D

Nous avons déposé dans la bouche des 5 premières souris et sur l'œil des 5 autres le mélange de *Trypanosoma equiperdum* (1) et *Treponema crocidurae*, toujours sans toucher ni l'œil, ni la bouche.

Après	Souris N° 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 jour	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2-4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—
6	—	—	—	+	—	+	+ +	+	+ +	—
7	—	—	—	+ +	—	+ +	+ + +	mort	+ + +	—
8	+ +	—	—	—	—	—	+ + +		mort	—
9	+ +	—	—	—	—	—	+			—
10	—	—	—	—	—	—	+ +			—
11	—	—	—	—	—	—	+			—
12	+	—	—	—	—	—	+			—
13	—	—	—	—	—	—	—			—
14	—	—	—	—	—	—	—			—
15	—	mort	—	—	—	—	+ + +			—
16	—		—	—	—	—	+ + +			—
17	—		—	—	—	—	+ + +			—
18	+		—	—	—	—	mort			—
19-22	—		—	—	—	—				—
23	—		—	—	—	mort				—
24-38 etc.	—		—	—	—					—

Les souris nos 1 et 5 ont guéri.
Les souris nos 2, 3, 4 et 10 n'ont pas été infectées.
Les souris nos 6 et 8. Après la mort, pas des spirochètes dans le sang du cœur.
La souris no 7. Après la mort 7-12 spirochètes par champs dans le sang du cœur.
La souris no 9. Après la mort 3-5 spirochètes par champs dans le sang du cœur.
La durée d'incubation est de 5 à 7 jours.
Dans l'inoculation par l'œil l'incubation est plus courte.
Des 10 souris 5 sont mortes : 4 infectées par l'œil et une par la bouche.
Dans cette expérience, chez 2 souris sur 5, les spirochètes ont traversé la muqueuse buccale vraisemblablement intacte, 4 sur 5 la muqueuse oculaire. Chez aucune, il n'y a eu traversée des trypanosomes.

(1) Origine Institut Pasteur d'Algérie ; entretenu sur souris depuis le 3 janvier 1921.

REMARQUES. — Pour les souris nos 1, 4 et 5 (Exp. A). — Après la mort, 2-5 spirochètes par champ dans le sang du cœur.

Pour les souris n° 6. — Après la mort, 20-30 spirochètes par champ, dans le sang du cœur.

Pour les souris nos 2, 3, 7, 8, 9 et 10. — Après la mort, on n'a pas trouvé de spirochètes dans le sang du cœur.

La durée de l'incubation est de 6 à 7 jours.

Chez les souris nos 5 et 6, les spirochètes n'apparurent qu'après 19 et 21 jours. Nous croyons que l'explication de ce phénomène est la suivante : souvent les souris infectées meurent la nuit et elles sont rongées par leurs compagnes qui peuvent ainsi s'infecter. Nous ne pouvons admettre que ce soit le second accès que nous avons observé, car l'accès avait tous les caractères d'une première crise. Nous supposons donc que les souris 5 et 6 résistèrent à l'infection et s'infectèrent en rongeant les souris mortes.

Si l'on admet cette manière de voir, on doit conclure que le spirochète a traversé la muqueuse buccale chez 3 souris sur 5, et la muqueuse oculaire également chez 3 souris sur 5.

REMARQUES POUR L'EXP. B. — Pour les souris, nos 1, 2 et 5. — Après la mort 2-3 spirochètes par champ dans le sang du cœur.

Pour la souris n° 3. — Après la mort on n'a pas trouvé de spirochètes dans le sang du cœur.

Pour la souris n° 4. — Après la mort il n'y avait que peu de trypanosomes dans le sang du cœur.

Les souris nos 6, 9 et 10. — Ont guéri.

La souris n° 7. — Sacrifiée pour les coupes histologiques.

Pour la souris n° 8. — Après la dissection, on n'a trouvé que 5-10 spirochètes par champ dans le sang du cœur.

Pour la souris n° 11 (témoin). — Après la mort, 50-60 trypanosomes et 20-30 spirochètes par champ dans le sang du cœur.

La durée d'incubation est de 2 à 4 jours.

Dans les infections par l'œil, l'incubation est plus courte.

Il y a eu 2 cas où les trypanosomes sont apparus du 15e au 16e jour de l'infection. Dans le premier cas, les trypanosomes ont été trouvés, seulement après la dissection, dans le sang du cœur. Dans le second cas, les trypanosomes ont apparu au 16e jour, mais la souris est restée vivante. Les trypanosomes, dans ce cas, se sont maintenus pendant 6 jours. Dans les premiers jours, il y en avait peu et ils augmentaient progressivement en nombre, jusqu'au 6e jour ; ils ont alors diminué et le 7e jour ils avaient complètement disparu. La souris a vécu encore 10 jours.

Chez la souris n° 11 (témoin), les trypanosomes apparurent

dans le sang 24 h. avant les spirochètes. Quand les spirochètes apparurent, ils étaient deux fois moins nombreux que les trypanosomes. Cette souris a succombé le 4e jour.

Dans cette expérience, toutes les souris ont contracté une spirochétose à la suite du dépôt de sang virulent sur les muqueuses buccale ou oculaire. Chez 2 souris seulement, il y a eu traversée de la muqueuse par les trypanosomes.

Expérience E

Une souris ayant des petits (4) à la mamelle est inoculée avec les spirochètes de musaraigne.

La mère est malade et présente dans son sang de nombreux spirochètes.

Nombreux examens du sang de la mère et des petits. Résultats : positif pour la mère, toujours négatif pour les petits.

Le Treponema crociduræ *chez la souris ne passe pas dans le lait.*

L'infection mixte trypano-spirochétique

Il nous semble utile de nous arrêter sur l'expérience B (nos 4 et 8) où il y a infection mixte. Nous savons que *Trypanosoma brucei* ne traverse pas les muqueuses saines. Il est donc évident que, si nous avons obtenu des trypanosomes, c'est que la muqueuse de la souris était lésée. Ce fait est d'autant plus intéressant que l'expérience de l'infection mixte par la muqueuse n'a jamais été réalisée. Si nous étudions la marche de cette infection nous verrons qu'elle diffère de l'infection mixte obtenue par inoculation sous-cutanée et intrapéritonéale.

Tous les auteurs (Trautmann, Daels, Nissle, Vinzent), qui ont fait des expériences dans ce sens, ont trouvé que les spirochètes modifient la marche ordinaire de la maladie provoquée par les trypanosomes, c'est-à-dire que la maladie aiguë devient subaiguë et quelquefois même chronique.

Certains auteurs ont même montré que certaines bactéries peuvent arrêter le développement des trypanosomes.

Nissle signale des expériences au cours desquelles, par injection de cultures de *B. prodigiosus*, il a réussi à faire disparaître les trypanosomes.

Schein est du même avis, mais il remplace le *B. prodigiosus* par le *B. anthracis*.

Trautmann, Daels et Vinzent ont fait des expériences dans le même sens. Les auteurs employaient *Trypanosoma brucei* et

Treponema duttoni, mais VINZENT a expérimenté en plus avec son spirochète. Tous les trois ont obtenu à peu près le même résultat. Dans les expériences de VINZENT, la marche de l'infection est plus régulière. Cela peut s'expliquer par le fait que son spirochète est plus constant au point de vue virulence, le *Treponema duttoni* beaucoup moins régulier.

D'après TRAUTMANN, la survie est plus longue quand la souris est inoculée d'abord de *Trypanosoma brucei* sous la peau, puis le lendemain de spirochètes dans le péritoine.

Pour DAELS, au contraire, il est préférable d'injecter le *Trypanosoma brucei* au milieu ou à la fin de l'infection spirochétienne.

Pour VINZENT, la survie dépend du mélange qu'on emploie, c'est-à-dire de la proportion des deux parasites dans le mélange inoculé. Il trouve que la survie est plus longue si le spirochète est inoculé quelques jours (3 à 5) avant le trypanosome. Dans ce cas, la survie peut atteindre 65 jours, tandis qu'ordinairement elle ne dépasse pas 30 jours.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que, dans l'infection mixte, le changement de la marche de la maladie est le fait des spirochètes, mais on discute pour savoir si les spirochètes agissent directement ou indirectement sur le trypanosome.

Quelle peut être la cause de la marche différente de l'infection mixte trypano-spirochétienne, suivant les modes d'infection, inoculation du produit virulent ou dépôt sur une muqueuse ? On pourrait invoquer une modification des propriétés pathogènes de l'un ou même des deux microorganismes en présence. Mais une autre explication nous paraît beaucoup plus simple.

Dans l'inoculation, on introduit dans l'animal en expérience, un grand nombre de spirochètes et de trypanosomes. Lorsqu'on dépose le produit virulent sur une muqueuse, les spirochètes passent normalement et très rapidement dans le sang. Au contraire, les trypanosomes n'arrivant à traverser les muqueuses que dans les parties lésées, il est probable qu'il en passe peu, ce qui peut expliquer en partie le retard de l'infection trypanosomienne, mais en partie seulement. Il n'est en effet pas douteux que le développement d'une infection spirochétienne retarde considérablement et inhibe la multiplication des trypanosomes.

Elle l'inhibe même à un tel point que, comme dans l'expérience B (n° 8), une souris a pu guérir d'une affection trypanosomienne, alors que normalement le virus trypanosome employé tue à coup sûr la souris en 4 jours.

On peut se demander si les cas, en apparence spontanés, de guérison de la trypanosomiase humaine ne seraient pas dus à une maladie microbienne intercurrente, à spirochètes par exemple. Il est en effet probable, puisque ceux-ci peuvent empêcher l'évolution de maladies aiguës, qu'ils ont aussi le pouvoir d'arrêter le cours de maladies chroniques à longue évolution.

Il serait intéressant d'entreprendre à ce sujet des expériences sur l'homme.

Conclusions

1. *Treponema duttoni* et *Treponema crociduræ* peuvent traverser la muqueuse saine.
2. L'incubation pour *Treponema duttoni* est plus courte que pour *Treponema crociduræ*.
3. Dans l'infection par la muqueuse oculaire l'incubation est plus courte que dans l'infection par la muqueuse buccale.
4. *Trypanosoma equiperdum* ne traverse pas les muqueuses saines. La différence est donc très nette, à cet égard, entre trypanosomes et spirochètes.
5. Dans l'infection mixte trypano-spirochétienne, la marche de l'infection est différente suivant la voie d'infection.
6. Les spirochètes ne sont pas transmissibles par lactation.

Institut Pasteur. Laboratoire de protozoologie.

Bibliographie

1. E. Brumpt.—Transmision du *Treponema crociduræ* par deux Ornithodorus (*O. moutaba* et *O. marocanus*). *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 6 décembre 1926.
2. J. Courmont et P. Durand. — Pénétration transcutanée du spirochète de l'ictère hémorragique. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXX, 17 mars 1917.
3. F. Daels. — Beitrage zum studium der Antogonismus zwischen karzinom-spirillen-und Trypanozomen infektion. *Archiv. f. Hyg.*, 1910, pp. 257-306.
4. R. Inada, Y. Ido, R Hoki, Kaneko et H. Ito. — The etiology, mode of infection, and specific therapy of Weil's disease. *Journ. of exper. med.*, t. XXIII, 1er mars 1916.
5. E. Iwanow et F. Mesnil. — Le trypanosome de la dourine traverse-t-il la peau ou les muqueuses saines. *Ann. Inst. Past.*, t. XLI, nº 5, 1927.
6. A. Laveran et F. Mesnil. — Trypanosomes et trypanosomiases, Paris, 1912.
7. A. Leger. — Spirochète de la musaraigne (*Crociduræ stampflii* Jentinck). *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. X, 1917, p. 280.

8. A. LEGER. — Spirochétose sanguine animale à Dakar. Sa valeur au point de vue épidémiologique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XI, 1918, p. 64.
9. A. LEGER et R. GALLEN. — Etude expérimentale du pouvoir pathogène de *Spirochæta crociduræ*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. X, 1917, p. 694.
10. MANTEUFEL. — Experimentelle Beitrage zur kenntnis der Recurrensspirochæten und ihrer Immunsera. *Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamte*, t. XXVII, fasc. 2, 1907, pp. 326-363.
11. MANTEUFEL. — Experimentelle Untersuchungen zur Epidemiologie des europæischen Rückfallfiebers. *Arb. k. Gesundheitsamte*, t. XXIX, 1908, pp. 355-371.
12. C. MATHIS. — Virulence pour l'homme du spirochète de la musaraigne. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 4 octobre 1926.
13. C. MATHIS et GUILLET. — Réceptivité du lapin au spirochète de la musaraigne. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XIX, 1926, p. 504.
14. L. NATTAN-LARRIER. — Pénétration du spirille de la fièvre récurrente à travers les téguments et les muqueuses intactes. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. II, 1909, p. 239.
15. L. NATTAN-LARRIER. — Pénétration du trypanosome de la dourine à travers les muqueuses et les téguments. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 7 mai 1921.
16. C. NICOLLE, L. BLAIZOT et E. CONSEIL. — Etiologie de la fièvre récurrente. Son mode de transmission par le pou. *C. R. Acad. Sciences*, t. CLIV, 1912, p. 1635.
17. C. NICOLLE et C. ANDERSON. — Etude comparative de quelques virus récurrents pathogènes pour l'homme. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 23 mai 1927.
18. NISSLE. — Beobachtungen am Blut mit Trypanosomen geimpfter Tiere. *Archiv. f. Hyg.*, 53, 1905, pp. 181-204.
19. NISSLE. — Zur kenntnis der Nagana-und Rattentrypanosomen. *Hyg. Rundschau*, 14, 1904, pp. 1039-41.
20. E. SAVINI. — Infection trypano-spirochétique. *C. R. Soc. Biol.* (Soc. roumaine), séance de 28 février et du 15 mars 1923, p. 956.
21. C. SCHELLACK. — Ueber « perkutane » Infektion mit spirochæten des russischen Rückfallfiebers, der Hühnerspirochætose und kaninchen Syphilis. *Arb. a. d. kais. Gesundheitsamte*, t. XL, mai 1912, p. 78-107.
22. H. SCHEIN. — Contribution à l'étude du surra d'Indo-Chine. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXI, 1907, p. 739.
23. TH. SCHREUS. — Weiter Beobachtungen bei der kombinierten Nagana-Recurrensinfecktion. *Klin Woch.*, n° 44, octobre 1926.
24. EDM. SERGENT. — Infection de fièvre récurrente par les muqueuses chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXV, 26 juillet 1913, p. 185.
25. EDM. SERGENT et H. FOLEY. — Transmission de la fièvre récurrente par dépôt sur les muqueuses intactes du produit de broyage de poux prélevés sur un spirillaire. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 21 mars 1914, p. 471.
26. TRAUTMANN. — L'association du spirille de la Tick-fever et de divers Trypanosomes. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXI, 1907, p. 808.
27. R. VINZENT. — Spirochétose de la souris blanche et infection mixte trypano spirochétique. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XLI, p. 131-147.

Essais de traitement des tierces bénigne et maligne par le stovarsolate de quinine,

Par J. Raynal.

Tout dernièrement, nous donnions ici-même (1) les résultats que nous avions obtenus avec le stovarsolate de quinine dans un cas de tierce maligne. Nous revenons aujourd'hui sur la question en apportant quelques observations dans lesquelles ce traitement a été mis en œuvre.

Les paludéens qui en font l'objet ont été divisés en deux groupes suivant que leur sang avait été reconnu infecté par *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium præcox*; un paragraphe a été consacré ensuite aux incidents de traitement et aux indications du stovarsolate de quinine, dans la mesure où ces quelques essais nous autorisaient à le faire.

Il ne nous a pas été possible de suivre des malades infectés par *Plasmodium malariæ* car dans le Service des Fiévreux Coloniaux de l'Hôpital Michel Lévy la fièvre quarte s'observe très rarement; ce n'est donc pas à dessein que nous avons paru laisser cette dernière de côté et nous pensons, étant donné les expériences très démonstratives faites par R. Boyé (2), que des essais de traitement de la fièvre quarte par le stovarsolate de quinine méritent d'être entrepris.

Il nous eut été facile, par contre, de réunir de plus nombreuses observations de tierce bénigne car le *Plasmodium vivax* est la forme que nous avons le plus fréquemment rencontrée chez nos paludéens. Mais, outre la faible réserve de médicament dont nous disposions, il nous a semblé inutile de multiplier les expériences pour étayer nos conclusions, en raison de la concordance des résultats que nous ont donnés nos premières observations.

Pour la tierce maligne, nous avons utilisé tous les cas que nous avons pu dépister et nous regrettons qu'ils aient été relativement rares depuis le début de l'année. Les résultats peu nombreux que nous donnons nous ont incité à formuler quelques

(1) J. Raynal. Contribution à l'étude du stovarsolate de quinine dans la tierce maligne. *Bull. de la Soc. de Pathologie Exotique*, t. XX, n° 5, 11 mai 1927, p. 408.

(2) R. Boyé. Action comparative du stovarsolate et du chlorhydrate de quinine dans la fièvre paludéenne quarte. *C. R. Académie des Sciences*, séance du 24 juillet 1926, n° 4, p. 325.

conclusions qui pourraient paraître prématurées à certains; elles ne sont pas intangibles et nous pensons qu'il importe de multiplier les essais du stovarsolate de quinine dans le paludisme.

Un fait semble, dès l'abord, devoir être mis en valeur. Si notre matériel d'étude est pauvre, nous nous trouvons par contre à Marseille, dans des conditions tout à fait favorables pour étudier l'action d'un médicament sur le paludisme. Il faut admettre, en effet, que les réinoculations de paludisme peuvent être considérées en France, sauf dans certaines régions très limitées, comme négligeables, pour ne pas dire nulles. Les accès de fièvre que pourront ultérieurement présenter nos malades seront bien sous la dépendance du même hématozoaire qui aura été trouvé en cause avant le traitement; l'absence d'accès ultérieur nous fixera au contraire sur la valeur curative du médicament. Dans les pays à endémie palustre, où les essais peuvent être plus largement multipliés, un doute subsistera toujours dans l'esprit de l'observateur lorsque, après un traitement bien conduit, un malade fera de nouveaux accès palustres.

I. — Stovarsolate de quinine et tierce bénigne

En 1924, Valenti et Tomaselli (1), puis en collaboration avec Cohen, Marchoux (2), ont signalé les excellents effets du stovarsol sur le *Plasmodium vivax* sur lequel d'ailleurs, pour ce dernier auteur, le stovarsol aurait une action exclusive (3). Il était naturel d'escompter dans la tierce bénigne d'excellents résultats avec le stovarsolate de quinine.

Nous donnons ci-dessus quatre observations de paludéens dans le sang desquels l'examen microscopique permit de déceler uniquement des hématozoaires appartenant à la variété *Plasmodium vivax*. Tous ces malades présentaient une forme de paludisme chronique : infectés en Syrie ou au Maroc, quelques mois auparavant, leur affection se manifestait, au moment où fut institué le traitement, par des atteintes viscérales et sanguines et par des accès intermittents se reproduisant toutes les 36 à 40 h. environ.

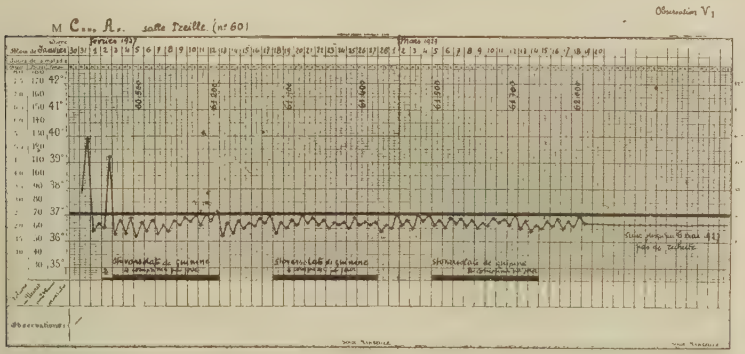
(1) F. Valenti et A. Tomaselli. Le stovarsol dans le traitement du paludisme (note préliminaire). *Il Policlinico*, fasc. 26, p. 1159, 8 septembre 1924.

(2) E. Marchoux et Cohen. Le stovarsol est, contre le paludisme, au moins aussi actif que la quinine. *C. R. des séances de la Société de Biologie*, t. XCII, n° 3, pp. 132-133, 24 janvier 1925.

(3) E. Marchoux. Action exclusive de l'arsenic (stovarsol) sur le paludisme à *Plasmodium vivax*. *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1925, t. XXXIX, p. 197.

Le traitement, d'une durée totale de 40 jours, fut le même pour tous : trois cures de 10 jours, séparées par deux périodes de repos de 5 jours ; chaque cure comprenait l'absorption de quatre comprimés à 0,25 cg. de stovarsolate de quinine *pro die*, à raison de deux matin et soir (1).

Obs. I. — C..., A., âgé de 23 ans originaire de la Côte-d'Or. Engagé à 18 ans dans l'infanterie coloniale, sans antécédents à noter, il a fait deux récents séjours au Maroc. Durant le premier, de mars 1923 à mars 1925, il déclare n'avoir jamais ressenti aucune manifestation fébrile ; il aurait pris de la quinine préventive mais de façon irrégulière. A son retour, en congé, il aurait fait un accès intermittent isolé. Il repart au Maroc comme volontaire, d'août 1925 à septembre 1926 ; durant ce séjour, la quino-prophylaxie est irrégulière et il aurait présenté quatre à cinq accès qui auraient



tous très rapidement cédé au traitement quinique ; en août 1926, pendant sept jours de suite, il eut une fièvre continue, sur la nature de laquelle il est difficile d'être fixé. Il passe, au retour, trois mois de congé chez lui ; il est envoyé à Marseille au début de l'année 1927. Le 23 janvier il aurait eu un accès de fièvre et, tous les deux jours ensuite, les 25, 27, 29 et 31 janvier, il est brusquement pris, en pleine santé, de frissons intenses suivis d'une fièvre assez élevée se terminant par des sueurs profuses ; comme ces accès augmentent de violence chaque fois, il se fait porter malade le 31 janvier dans le courant de la journée.

Il entre, tard dans la soirée, à l'hôpital : il a 39°9 de temérature. Le lendemain, la fièvre est complètement tombée ; l'état général semble satisfaisant : il n'y a pas de perte de poids notable (60 kg. 500 pour une taille de 1 m. 62) ; l'appétit est conservé ; le foie est normal, la rate percutable sur deux à trois travers de doigt n'est pas sentie à la palpation sous les dernières côtes ; cette dernière manœuvre est néanmoins douloureuse. Des frottis de sang montrent des schizontes et des formes amiboïdes de *Plasmodium vivax*.

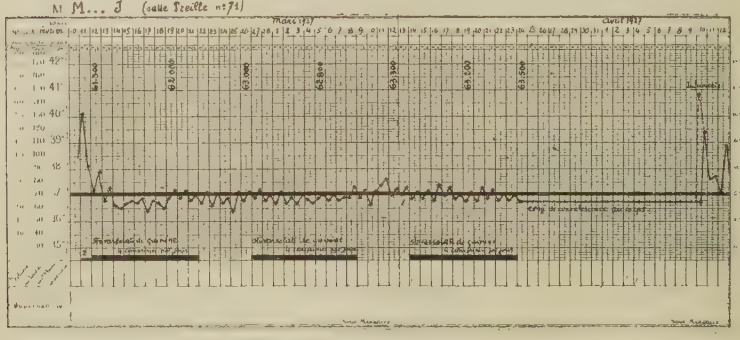
(1) Le stovarsolate de quinine contenant âà stovarsol et quinine, la dose journellement absorbée équivaudrait donc à 0 g. 50 de chacun de ces deux principes actifs.

Le 2 février, dans l'après-midi, nous assistons à un accès intermittent typique avec présence de nombreuses formes schizogoniques et de quelques gamètes dans le sang. Le soir même le malade prend deux comprimés de stovarsolate de quinine et le lendemain il commence sa première cure.

Ainsi que l'on peut en juger, sa courbe de température n'a présenté aucun accès durant son hospitalisation ; des frottis de sang et des gouttes épaisses examinées les 4, 6, 8 et 23 février, les 15 et 18 mars ont tous été négatifs. Le taux d'hémoglobine pris au Tallqvist a monté graduellement de 80 0/0 le 2 février à 85 0/0 le 26 février et à 95 0/0 le 15 mars. Dans la formule leucocytaire la mononucléose légère du début est en régression. Dès le 15 février la percussion ne permettait plus de déceler la rate. Le malade est sorti le 18 mars de l'hôpital ayant augmenté de trois livres.

Nous avons pu le suivre jusqu'au 6 mai 1927, date à laquelle il a embarqué pour la Chine comme volontaire ; à ce moment là il n'avait pas eu d'accès fébrile depuis plus de trois mois.

OBS. II. — M. J..., de Lorient, âgé de 23 ans, engagé volontaire dans les Troupes coloniales depuis février 1923 ne déclare aucun passé pathologique. Pendant un séjour au Maroc, de février 1925 à septembre 1926, il aurait pris régulièrement de la quinine préventive ; il aurait été très bien portant au Maroc, soit en colonne, soit en garnison ; ses premiers accidents paludéens remonteraient à juillet 1926 : en allant à la revue du 14 juillet à Paris, il est pris, le jour de son débarquement à Marseille et en chemin de fer, d'une fièvre qui aurait duré huit à quinze jours lui occasionnant



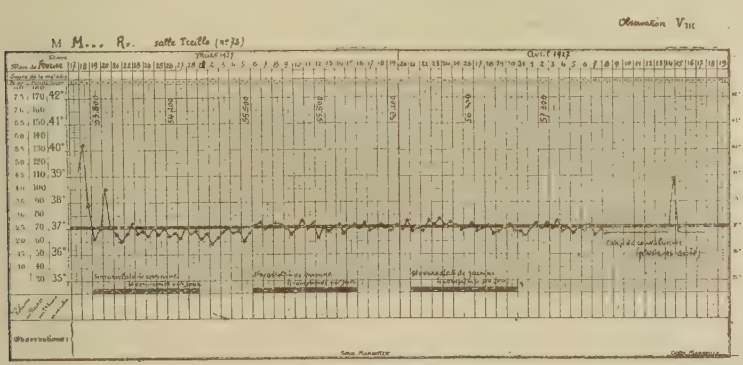
de légers malaises. Il ne se fait porter malade qu'à bord, pendant le voyage de retour et il est alors hospitalisé à Casablanca d'où il est rapatrié. Après un congé de convalescence il rejoint Cherbourg. Là, au mois de novembre, étant de garde, il est pris d'un accès de fièvre et reste quatre jours à l'infirmerie ; huit jours plus tard il fait un second accès pour lequel il est hospitalisé. Dans tous ces épisodes la prise de quinine jugule immédiatement la fièvre. Sur ces entrefaites, il est envoyé à Marseille. Pendant le mois de janvier 1927 deux ou trois légers accès surviennent, à des intervalles de huit jours environ ; ils disparaissent sans traitement, mais le 11 février, M..., fait un violent accès de fièvre qui motive son entrée à l'hôpital.

Il est examiné le matin même : la fièvre, à 40°1, se juge ensuite par une transpiration abondante et une défervescence rapide ; extemporanément, des frottis de sang révèlent des formes schizogoniques nombreuses, ainsi que des gamètes de *Plasmodium vivax*. L'état général est médiocre : pour une taille de 1 m. 66 le malade pèse 61 kg. 300 ; le teint a une pâleur terreuse, les muqueuses sont décolorées. La langue est saburrale, le foie normal et indolore mais la rate est légèrement percutable. Il est aussitôt traité par le stovarsolate de quinine : deux comprimés le 11 au soir, puis, traitement habituel de 40 jours à partir du 12 février.

Aucun accès ne se manifeste durant son séjour à l'hôpital, si ce n'est une légère augmentation de température le 11 mars, causée par une rhinopharyngite aiguë. Le sang, examiné en frottis et en gouttes épaisses hémolysées les 16, 20 et 26 février, les 8, 11 et 23 mars ne présente jamais d'hématozoaires. L'hémoglobine, titrée au Talqvist, de 80 0/0 le 12 février est passée à 85 0/0 le 26 février et à 90 0/0 le 23 mars. La formule leucocytaire est devenue sensiblement normale : 10 0/0 de grands mononucléaires au début, 8 0/0 à la fin du traitement. Le malade sort le 24 mars ayant engraissé de 2 kg. 200 ; sa rate n'est plus percutable, ses muqueuses et sa peau sont presque normalement colorées.

Une quinzaine de jours plus tard, le 10 avril 1927, M..., faisait de nouveau un accès de fièvre à 40°8, suivi le surlendemain d'un accès à 38°9, au cours duquel un examen de sang a révélé de rares éléments schizogoniques de *Plasmodium vivax*.

Obs. III. — M... R., 26 ans d'âge, rengagé ayant cinq ans de service dans l'Infanterie coloniale et natif de la Réunion prétend n'avoir jamais eu de fièvre dans son enfance. En 1922-1923 il a fait, sans incidents, son



service militaire à Madagascar. Venu en France en décembre 1923, il part en juin 1925 pour le Maroc. Il reste en colonne treize mois pendant lesquels il a pris de la quinine préventive et n'a jamais eu de fièvre. Le 28 juillet 1926, étant à Fez, il tombe malade : il aurait fait alors une fièvre rémittente entre 38° et 39° ayant duré une dizaine de jours et ayant nécessité son hospitalisation à Fez puis à Meknès. Sorti de l'hôpital le 21 août, il reste cinq semaines dans un centre de rééducation physique ; il fait là deux accès de fièvre à 38°, chaque manifestation fébrile cédant rapidement à la quinine. Réintégré à son corps, il rentre le 16 octobre à l'infir-

merie ambulance de Casablanca pour un violent accès de fièvre à 40°. Il y suit un traitement mixte quinino-novarsénobenzolique et, le 28 décembre, il est rapatrié. A Aix-en-Provence il fait un accès intermittent le 8 février 1927, puis, à Marseille, il fait un violent accès le 18 février pour lequel il entre à l'hôpital.

La fièvre, à 40°2, matinale, se juge ici encore par des sueurs profuses et une descente rapide du thermomètre. Des frottis de sang, prélevés dans l'après-midi confirme sa nature : on y trouve de rares schizontes, quelques formes amiboïdes et quelques gamètes de *Plasmodium vivax*. La rate, percutable sur quatre à cinq travers de doigt est douloureuse et palpable; le foie est un peu hypertrophié et s'accompagne d'un léger subictère ; on note encore une langue saburrale, des vésicules d'herpès autour des lèvres, des muqueuses décolorées, un teint jaune sale ; l'état général est médiocre : la malade pèse 53 kg. 800 pour une taille de 1 m. 61.

Traité par le stovarsolate de quinine suivant le mode déjà indiqué, il ne présente pas d'autre accès durant son séjour à l'hôpital. Frottis de sang et gouttes épaisses s'avèrent négatifs les 19 et 24 février, les 12 et 30 mars ; le taux d'hémoglobine est passé de 85 0/0 et 95 0/0 ; 11,5 0/0 de grands mononucléaires se ramènent à 9 0/0 dans la formule leucocytaire. Le malade sort le 10 avril, ayant engraissé de quatre kilos ; sa rate a beaucoup diminué ; elle est encore percutable sur deux travers de doigt mais elle n'est plus ni sensible ni sentie à la main ; le foie est redevenu normal ainsi que le teint et la coloration des muqueuses.

Ce malade a pu être suivi après sa sortie de l'hôpital : il est arrivé au Dépôt de Convalescents de Mirambeau le 12 avril où, après avoir été saisi par le froid, il aurait fait un accès de fièvre non contrôlé microscopiquement ; à quinze jours d'intervalle il aurait fait un accès de fièvre non contrôlé microscopiquement ; à quinze jours d'intervalle il aurait fait deux nouveaux accès dont le dernier, le 13 mai, aurait été particulièrement violent.

Obs. IV. — F... P. F., âgé de 22 ans, originaire de l'Ariège est un appelé de novembre 1925. Il est parti le 2 mars 1926 pour la Syrie ; après six mois de bonne santé, il serait tombé malade le 27 septembre de la même année et aurait fait pendant six jours une fièvre continue accompagnée de frissons et d'embarras gastrique ; transporté à l'ambulance, sa fièvre aurait cédé à la quinine, mais trois jours après, le 10 octobre, il aurait fait un violent accès à 39° et aurait été évacué par avion sur l'hôpital d'A... Pendant trois semaines, une fièvre rémittente, oscillant de 37°4-37°5 le matin à 39°-40° le soir, n'aurait pas désarmé malgré de nombreuses injections de quinine ; aucun examen de laboratoire n'aurait été fait. A la suite de cet épisode, il est rapatrié et il arrive le 29 décembre à l'hôpital de Marseille.

A l'entrée, on est frappé par le faciès pâle et allongé de ce malade, par son teint terreux, par la décoloration très marquée de ses muqueuses et son état général déficient : il mesure 1 m. 61 et pèse 48 kg. Le foie et la rate sont hypertrophiés ; du côté de son membre inférieur droit F... présente une névrite sciatique.

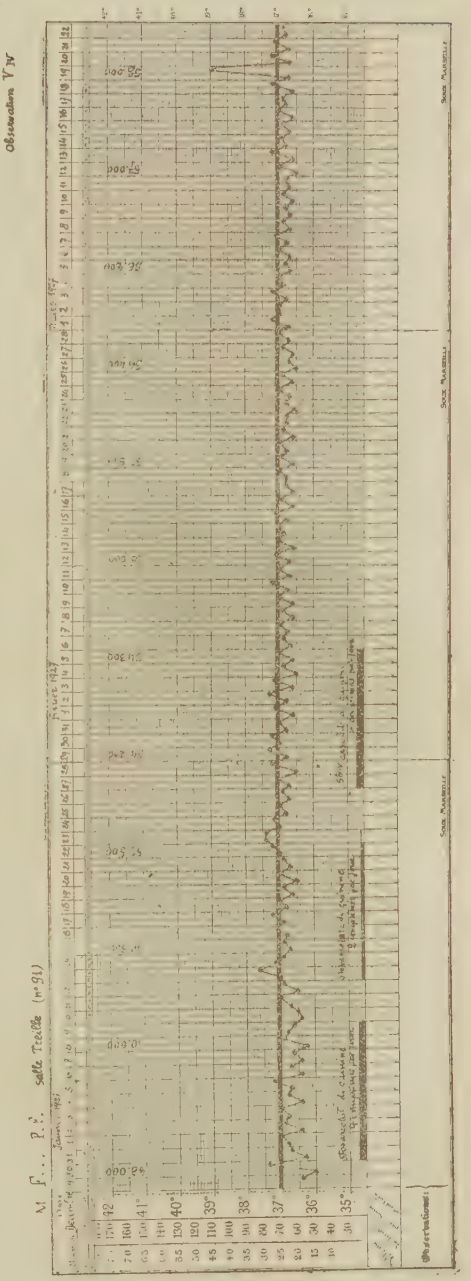
La température au-dessous de 37° n'atteint que 37°3 le lendemain soir ; cependant un examen de sang pratiqué le 31 décembre montre des formes amiboïdes et des gamètes de *Plasmodium vivax*.

Le traitement au stovarsolate de quinine est commencé le 31 décembre; il faut noter cependant que, par suite d'une erreur, le malade n'a pris

durant son second décanaire de traitement que deux comprimés par jour au lieu de quatre. La température est restée normale sauf le 12 janvier 1927, mais les frottis et les gouttes épaisses prélevés à ce moment sont négatifs ; par la suite, plusieurs examens, les 23 janvier, 2 et 11 février ne révèlent la présence d'aucun hématozoaire dans le sang.

Ce malade étant atteint d'une sciatique est resté à l'hôpital et a pu être suivi plus longtemps ; c'est ainsi que nous avons pu contrôler le 19 mars un mois et demi après la fin du traitement, un accès de fièvre par la présence dans le sang de schizontes et de gamètes de *Plasmodium vivax*. L'état général était néanmoins devenu meilleur à cette époque : le malade avait augmenté de 10 kg. ; ses joues étaient redevenues pleines et rosées ; ses muqueuses s'étaient recolorées ; son foie était normal, mais sa rate encore percutable, n'avait que peu diminué.

Nous nous appuyons sur ces résultats pour penser que si, au point de vue clinique, le stovarsolate de quinine semble avoir une action immédiate sur les accès de tierce bénigne en guérissant le malade sur le moment et tant que son organisme reste en



puissance du médicament, il n'en est plus de même ensuite et que de 15 (obs. 3) à 18 (obs. 2) et 41 jours (obs. 4) après le traitement, peuvent réapparaître les accès fébriles. Le premier malade cependant, suivi jusqu'au 47e jour après la fin du traitement, n'a pas présenté de nouvel épisode paludéen. Cela nous permet seulement de présumer que peut-être dans quelques cas peu nombreux, le blanchiment, toujours obtenu, pourrait s'accompagner de guérison définitive. Nous devons faire remarquer que dans toutes nos observations le paludisme était déjà arrivé à une période avancée : les formes sporogoniques étaient présentes dans le sang et la résistance de l'hématozoaire était de ce fait accrue. D'après son action sur les formes schizogoniques du *Plasmodium vivax* nous pensons que le stovarsolate de quinine s'affirmerait très efficace dans les formes de première invasion, au moment où les gamètes ne sont pas encore lancés dans la circulation périphérique ou abrités dans les repaires viscéraux des fébricitants.

Car il importe de souligner cette action vraiment élective du stovarsolate de quinine sur les formes schizogoniques de *Plasmodium vivax* :

Dans l'observation 1, nous avons suivi, à quelques heures d'intervalle, l'action produite sur les parasites par les premières doses du médicament : 12 h. après l'absorption de deux comprimés donnés au malade dans la soirée du 2 février, on ne trouvait plus aucune forme annulaire dans le sang ; les formes amiboïdes et pigmentées, rares, étaient difficilement reconnaissables : elles apparaissaient déchiquetées, éclatées, fragmentées ; leur caryosome pâle et éteint cherchant à rattraper au sein du globule rouge des lambeaux de protoplasma épars; chose curieuse, le pigment avait toujours disparu, comme si le parasite s'était vidé de lui-même. 6 h. plus tard on ne retrouvait plus aucune forme parasitaire ; il est vrai que le malade avait alors absorbé six comprimés. Dans l'observation 2 nous avons fait les mêmes constatations : disparition des schizontes 12 h. après la prise de deux comprimés, quelques globules parasités renferment un caryosome fragmenté et décoloré, un protoplasma fortement désagrégé. Dans l'observation 3, la fragmentation fut plus tardive et la disparition des parasites ne put être obtenue qu'au bout de 30 h , après la prise de huit comprimés de stovarsolate de quinine. Le stovarsolate de quinine semble agir par les deux principes qui le composent : « c'est sur les jeunes mérozoïtes que la quinine a le plus d'action » (1) ; « la sen-

(1) E. MARCHOUX. Paludisme (Fascicule V du *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*), Paris, 1926, p. 269.

sibilité des corps pigmentés au stovarsol est remarquable » (1).

L'action sur les formes sporogoniques du *Plasmodium vivax* semble plus difficile à interpréter; elle est négative si l'on s'en tient aux résultats obtenus. Les gamètes, dès l'institution du traitement, disparaissent très vite du sang, aussi vite que les formes amiboïdes; il n'est pas possible de pouvoir dire s'ils se désagrègent comme elles car, au stade de fragmentation, la différenciation des deux formes est impossible au microscope. Il est un fait : c'est qu'on ne les trouve plus dans le sang périphérique pendant toute la durée du traitement et qu'ils reparaissent ensuite pour causer dans nos trois dernières observations les rechutes signalées quelque temps après la fin du traitement; tout se passe comme s'ils se réfugiaient dans des endroits inaccessibles de l'organisme pour ne reparaître que lorsque l'orage de la thérapeutique est passé.

Il en est souvent de même d'ailleurs avec les autres traitements de la tierce bénigne; la quinine à doses prolongées (2), le stovarsol sodique (3), le stovarsol (4) donnent les mêmes déboires.

(1) E. Marchoux. Action exclusive de l'arsenic (stovarsol) sur le paludisme à *Plasmodium vivax*. *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1925, t. XXXIX.

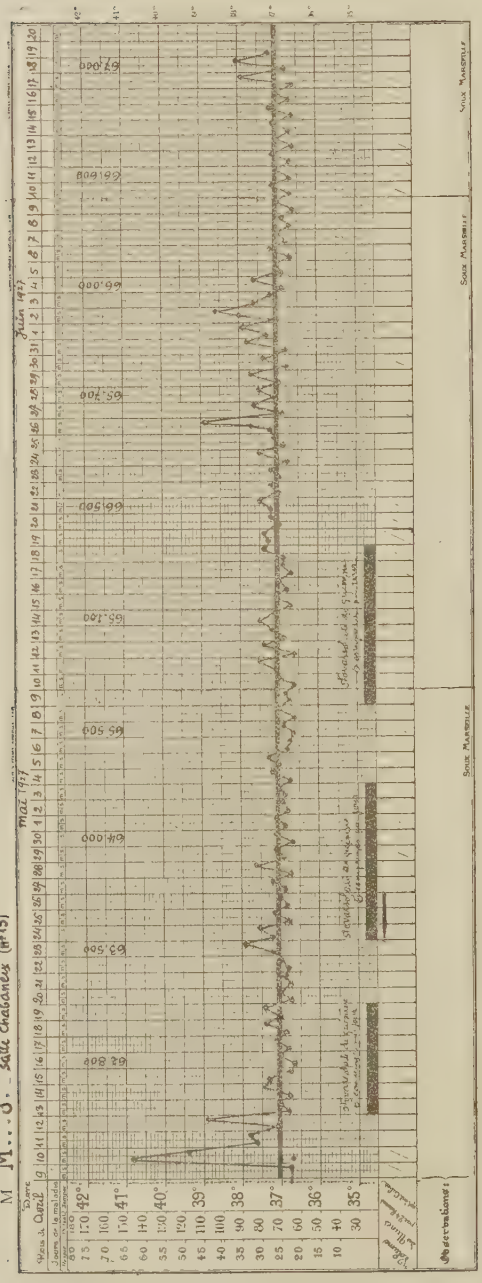
(2) Nous avons de nombreuses observations de paludéens atteints de tierce bénigne que trois et quatre cures de quinine à raison de 2 g. par jour pendant 10 jours, avec repos intercalaire de quatre à cinq jours, ne sont pas arrivées à stériliser; la prise de la quinine est toujours contrôlée Cependant, Seguin (communication orale) aurait toujours réussi à stériliser complètement ses malades sporogoniques, sous contrôle microscopique de la goutte épaisse hémolysée, par un traitement de 30 à 60 jours ininterrompu et avec une dose journalière de quinine de 0 g. 0165 de quinine par kg., *per os*.

(3) D'après Marchoux, après deux mois au moins, trois paludéens sur neuf traités par le stovarsol sodique auraient rechuté (Marchoux. Action exclusive de l'arsenic (stovarsol) sur le paludisme à *Plasmodium vivax*. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, mars 1925, t. XXXIX) Ciuca et Alexa signalent aussi des rechutes avec le stovarsol sodique (M. Ciuca et I Alexa. Traitement de la malaria par le stovarsol. *Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 10 mars 1926, t. XIX, p. 181). Gravot, dans un travail où il donne de très nombreuses observations (Gravot. Quelques observations au sujet de l'action exclusive du stovarsol sodique sur le paludisme à *Plasmodium vivax*. *Annales de Med. et de Pharm. Colon.*, 1926, n° 3, p. 350) ne tient compte que des résultats immédiats qu'il a obtenus.

(4) Foley, Catanei, Leguillas et Brouard parlent de guérisons temporaires suivies de rechutes et non de stérilisations vraies avec le stovarsol (Foley, Catanei, Leguillas et Brouard. Sur la durée de l'action du stovarsol dans le paludisme chronique des enfants indigènes en Algérie. *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, 10 février 1926, t XIX, n° 2, p. 100).

Vialatte signale aussi des rechutes, tant avec le stovarsol sodique qu'avec le stovarsol par voie buccale (Vialatte. Sur le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax* par le stovarsol. *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, 12 mai 1926, t. XIX, n° 5, p. 359).

Enfin les malades suivis par Guérin, Borel et Advier, mais en milieu endé-



Nous avons voulu essayer des doses plus fortes de stovarsolate de quinine, pour voir si nous arriverions à un meilleur résultat ; nous n'avons pas eu plus de succès !

Le tracé de température étiqueté observation 5 (V. page 674) concerne en réalité le malade M... J. dont nous avons précédemment donné l'histoire clinique (observation 3) et représente un deuxième séjour de ce malade à l'hôpital.

Six comprimés de stovarsolate de quinine lui ont été administrés par jour en suivant le même rythme que pour sa cure précédente. Le 18 juin 1927, trente jours après la fin du trai-

mique, ont tous eu des rechutes dans des intervalles inférieurs à deux mois avec le stovarsol (F. GUÉRIN, E. BOREL et M. ADVIER. Stovarsol et Paludisme. *Bull. de la Soc. de Path exot.*, 15 avril 1927, t. XX, n° 4, pp. 336-337).

tement, le malade faisait un accès de fièvre à 38° (1); quelques rares formes plasmodiales de *vivax* étaient reconnues sur des frottis de sang.

On peut considérer, d'après ce que nous en dirons plus loin, que la dose de 1 g. 50 ou six comprimés de stovarsolate de quinine par jour constitue la dose limite qui puisse être prescrite.

Mais s'il ne stérilise pas complètement l'organisme, outre son action immédiate sur les accidents aigus de la tierce bénigne, le stovarsolate de quinine possède sur les grands infectés chez lesquels l'état général décline rapidement, une action eutrophique et reconstituante remarquable. C'est ainsi que dans l'observation 4, le malade et nous-même avons été très heureux de l'avoir employé : 10 kg. lui sont revenus en deux mois, sans compter les couleurs, l'appétit et le sourire.

II. — Stovarsolate de quinine et tierce maligne

Une nouvelle série de quatre observations concerne des paludéens infectés par *Plasmodium præcox*. Ces observations ne sont d'ailleurs pas superposables : le sang, dans les unes (obs. P_3) fut trouvé porteur de schizontes seuls, dans les autres de schizontes associés à des gamètes (obs. P_1 et P_2) ou de gamètes seuls (obs. P_4); l'infection sporogonique fut différente dans chaque cas comme intensité; enfin dans un cas (obs. P_2) la tierce maligne était associée à deux autres causes de cachexie.

Cela explique que le traitement mis en œuvre n'ait pas été le même pour toutes. Comme pour la tierce bénigne, nous avons donné le stovarsolate de quinine par périodes de dix jours avec repos intercalaires de quatre à cinq jours. Si dans un cas nous nous sommes arrêtés, avec succès d'ailleurs, à deux séries en tout (obs. P_3), dans un autre à trois séries (obs. P_2), il nous a semblé que la résistance des gamètes et l'atteinte de l'état général nécessitait chez la plupart des sujets atteints de tierce maligne quatre séries de traitement (obs. P_1 et P_4).

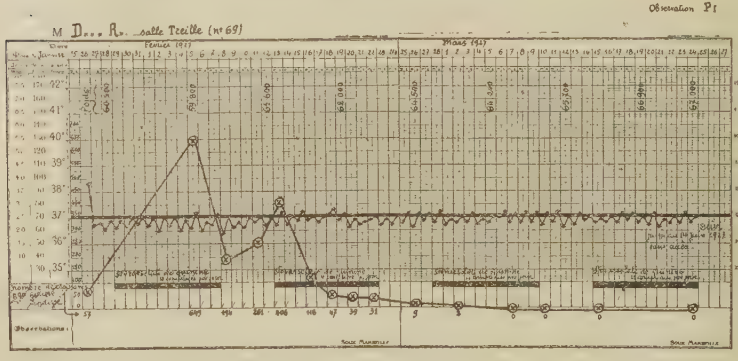
Obs. I. — Quoiqu'ayant fait l'objet d'une précédente communication, nous ne saurions ne pas faire état, dans ce travail d'ensemble, de l'observation de D... R. dont on trouvera tout au long la relation dans un précédent numéro de ce même *Bulletin* (2). Nous en reproduisons ci-dessous

(1) La poussée fébrile que l'on peut lire du 26 mai au 5 juin correspond à l'évolution d'une otite moyenne suppurée chez notre malade.

(2) J. Raynal. Contribution à l'étude du stovarsolate de quinine dans la tierce maligne. *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, t. XX, n° 5, 11 mai 1927, p. 408.

la courbe, tellement elle est démonstrative, et nous rappellerons seulement que les examens de sang avaient permis de constater, dès la 36e heure du traitement la disparition des formes annulaires du parasite ; les croissants avaient seulement disparu au milieu de la troisième cure de stovarsolate de quinine.

Nous ajoutions que ce sujet n'avait été suivi que peu de jours après sa sortie de l'hôpital et ne pouvions affirmer que la stérilisation du sang ait été définitive. Nous sommes plus optimiste aujourd'hui. Nous n'avons pas revu D... R., mais nous avons reçu de ses nouvelles tout dernièrement, le 14 juin 1927 ; nous les transcrivons telles quelles : « Depuis ma sortie de



l'hôpital je n'ai jamais ressenti aucun accès de fièvre. Ma santé est excellente; j'ai repris mon poids normal, je pèse 69 kg. ». On pourra voir sur sa courbe de température que le 5 février il ne pesait que 59 kg. 800 et qu'il avait 649 croissants dans une goutte épaisse de trois à quatre mm³ de sang. La stérilisation dans ce cas semble s'être déjà maintenue plus de trois mois.

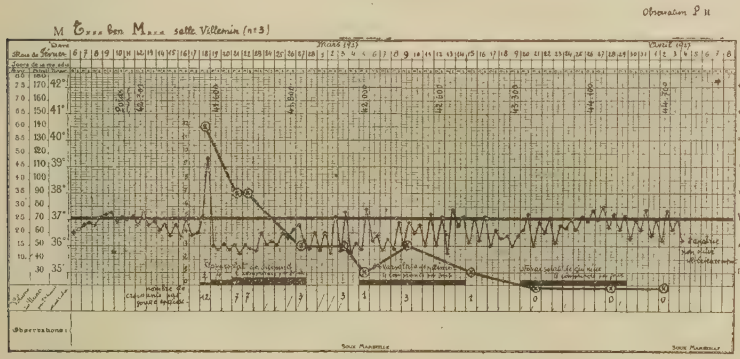
Obs. II. — T... ben M.., Arabe Tunisien âgé de 24 ans environ, fut rapatrié de Syrie en décembre 1926 et est entré à l'hôpital Michel-Lévy le 7 janvier 1927. Il a été envoyé dans le service des dysentériques, salle Villemin, le 23 janvier, parce qu'il aurait présenté des séquelles de dysenterie bacillaire. Aucune indication sur son passé, mais, amaigri et cachectisé, ce malade a chaque jour depuis son entrée une moyenne de cinq à six selles diarrhéiques, ocres, sans caractères spéciaux et dans lesquelles l'examen microscopique est resté plusieurs fois négatif ; le sérum du malade n'agglutine ni T. A. B. ni Shiga-Flexner. L'abdomen est étalé et douloureux dans la région péri-ombilicale; le foie hypertrophié et sensible dépasse de deux travers de doigt le rebord costal ; la rate est percutable.

Le malade se plaint en outre de douleurs spontanées au niveau des sommets pulmonaires en arrière : la palpation est à ce niveau douloureuse, la percussion révèle de la submatité surtout du côté gauche, l'auscultation de la rudesse respiratoire des deux côtés et des craquements discrets au sommet gauche ; à plusieurs examens, les crachats, muco-purulents, ne sont pas trouvés bacillifères. Dès lors, et si à ces signes on ajoute l'apparition de sueurs nocturnes et d'un état général très déficient (le malade ne pèse

que de 41 à 42 kg.), la diarrhée nous semble avoir pour cause une spécificité non douteuse.

Brusquement, le 18 février, T... BEN M... fait 39°3 de fièvre ; une sensation de froid l'a précédée ; des sueurs accompagnent sa défervescence ; le sang examiné aussitôt montre, en même temps que quelques croissants, des schizontes de *Plasmodium præcox* très nombreux : en moyenne, deux à trois globules rouges sur dix sont parasités.

Trois séries de stovarsolate de quinine ont été instituées, mais au cours de la première série les doses données ont été plus fortes que d'habitude : à partir du troisième jour nous donnions en effet six comprimés au lieu de quatre. Le matin et le soir du 19 février, les schizontes annulaires sont encore abondant dans les frottis de sang ; beaucoup le soir semblent déformés et se colorent mal ; par contre, le 20 au matin, une lecture attentive ne permit pas de déceler de jeunes formes schizogoniques. Les croissants, peu nombreux par goutte épaisse, ont décru progressivement dans le sang ainsi qu'en témoigne la courbe faite d'après les examens successifs de



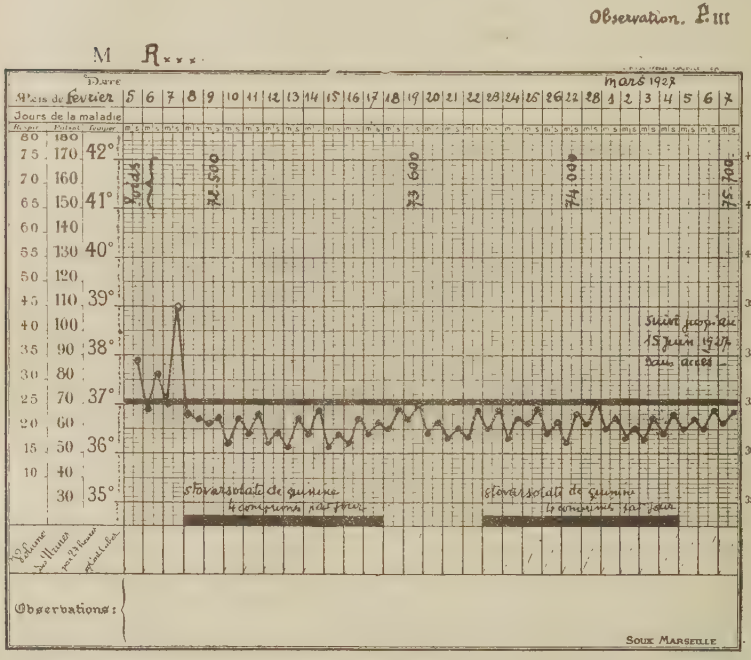
gouttes hémolysées ; on n'en retrouvait plus dans le sang dès le début de la troisième cure.

Le malade a été rapatrié le 4 avril 1927 dans son pays d'origine, après trois examens de sang négatifs (gouttes épaisses entièrement lues) fait à cinq et six jours d'intervalle. La température, rectale, s'est toujours tenue au-dessous de la normale : les crochets irréguliers dépendent vraisemblablement de l'état pulmonaire et intestinal. Son poids a augmenté de 3 kg. ; son teint cachectique s'était transformé. Mais, au cours de cette amélioration, la rénovation globulaire et chimique de son milieu sanguin fut surtout très intéressante à suivre ; au début du traitement, le 20 février on compte 1.602.700 hématies et 5.682 leucocytes, 40 0/0 d'hémoglobine ; la valeur globulaire est de 1,24 ; dans le sang, anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, pas d'hématies nucléées ; on éprouve de sérieuses difficultés à faire un bon étalement de sang ; nombreux myélocytes et quelques cellules originelles du sang dans la formule leucocytaire ; la formule d'Arneth à 294, n'est pas déviée. Cette anémie intense ne laissait pas de nous inquiéter, cependant, à la fin du traitement, le 2 avril, ces mêmes examens du sang donnaient : 3.185.250 hématies, 6.380 leucocytes, 65 0/0 d'hémoglobine, 1,01 de valeur globulaire, formule leucocytaire sensiblement normale.

Nous n'avons eu ultérieurement aucune nouvelle de ce malade.

OBS. III. — R.... âgé de 30 ans, originaire du Tarn, a fait plusieurs accès de paludisme durant son premier séjour colonial à Diégo-Suarez (Madagascar). La quino-prophylaxie, régulière au début, fut cessée à la suite d'une rémittente palustre contractée quatre mois après son arrivée à la colonie : quelques accès intermittents en novembre 1924, février puis décembre 1925 qui cèdent tous à la quinine. En janvier 1926, plusieurs accès intermittents dont le dernier s'accompagne de dysenterie amibienne nécessitent l'hospitalisation puis le rapatriement ; un accès à Suez pendant le voyage de retour est traité par la quinine *per os*.

Rentré en France, le sujet n'a présenté aucun malaise et aucun accès

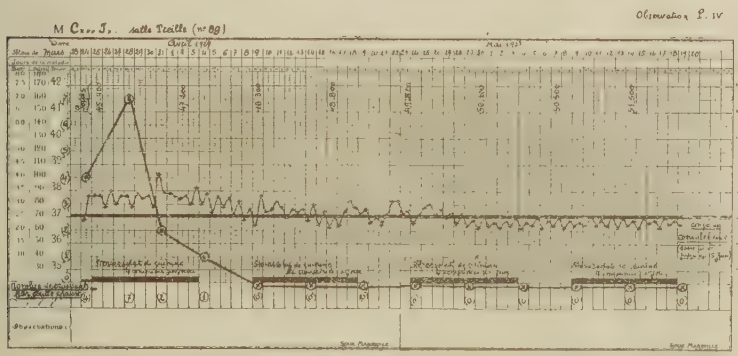


de fièvre durant dix mois, quand, brusquement, le 5 février 1927 dans l'après-midi il est pris d'un malaise et de frissons avec fièvre à 38° suivie de sueurs : cet épisode est mis sur le compte d'une légère atteinte de grippe. Le lendemain soir, léger malaise au cours duquel la température axillaire est de 37°6. Le surlendemain soir, à la même heure, un accès plus violent se déclare : l'examen de frottis de sang révèle de très rares schizontes de *Plasmodium præcox* ; plusieurs gouttes épaisses ne contiennent aucun gamète.

Le traitement au stovarsolate de quinine aux doses habituelles est interrompu au bout de deux séries. Des examens de frottis et de gouttes épaisses sont négatifs les 9 et 23 février ainsi que le 3 mars. Le taux d'hémoglobine est passé de 80 0 0 à 90 0 0, le poids de 69 kg. 500 à 73 kg. 700.

Actuellement, près de 5 mois après cet épisode paludéen et quatre mois après la fin du traitement, le sujet est en excellente santé et n'a plus présenté d'accidents fébriles.

OBS. IV. — C... J., âgé de 29 ans, a dix ans de service militaire. Il est originaire de Paris et n'a jamais été très robuste, mais, pour une taille de 1 m. 54, il pesait 53 kilos lors de son engagement en 1916. Il a fait la guerre sans maladie, sauf une blessure par multiples éclats superficiels le 8 janvier 1918 et une atteinte par les gaz en octobre 1918, après laquelle des troubles pulmonaires ont nécessité une hospitalisation de trois mois, suivie en 1919 d'un nouveau séjour à l'hôpital pour bronchite. Après avoir rengagé en 1920, des poussées de bronchite l'amènent deux fois à l'hôpital maritime de Brest. Un séjour en Chine, de juillet 1920 à septembre 1922, se passe sans autre incident qu'une hospitalisation à Tien-Tsin pour bronchite chronique. A son retour, après un congé de convalescence de trois mois, il est envoyé en Rhénanie où il reste pendant quatorze mois en très



bonne santé. Désigné ensuite pour Madagascar, il part le 10 juillet 1924 et il reste en garnison à Diégo-Suarez ; là, il prend 0,25 cg. de quinine préventive tous les jours régulièrement mais seulement du 1er novembre au 1er mars de chaque année. C'est en juillet 1926 qu'il aurait commencé à se sentir malade ; il aurait eu alors une fièvre passagère et peu élevée, bientôt suivie, tous les huit à dix jours en moyenne, d'un accès intermittent ; mais il ne se fait pas porter malade et prend de la quinine par voie buccale chaque fois. Ces malaises auraient duré cependant jusqu'en décembre ; C... aurait pâli, maigri et perdu l'appétit. Après trois jours de fièvre élevée, il entre à l'hôpital le 29 décembre 1926 : la fièvre ne cesse qu'au bout d'une huitaine de jours et après cinq ou six piqûres de quinine ; mais, comme son état général est très précaire et qu'il est profondément anémié, il est rapatrié le 27 février 1927. A bord, pendant huit jours, il aurait présenté des accès de fièvre assez violents, ayant nécessité de nouvelles injections de quinine.

A son arrivée à Marseille il entre à l'Hôpital Michel Lévy le 23 mars 1927. Son état semble très déficient : faciès altéré, terreux et pâle, amaigrissement marqué (il pèse alors 45 kilos), forte décoloration de la peau et des muqueuses ; 70 0/0 d'hémoglobine au Tallqvist ; 3.300.000 hématies et 5.850 leucocytes au mm³ de sang ; valeur globulaire 1,03. Le foie est nor-

mal mais la rate est hypertrophiée ; la formule leucocytaire donne 12 0/0 de grands mononucléaires et si l'examen des frottis de sang ne révèle rien le premier jour ni les jours suivants, une goutte épaisse examinée permet de déceler quelques gamètes de *Plasmodium præcox*. Le 24 mars on note aux poumons des signes de bronchite chronique et d'emphysème pulmonaire ; bacilloscopie négative ; la radioscopie indique l'existence d'arborisations scléreuses dans les deux plages pulmonaires.

Au cours du traitement (quatre séries de stovarsolate de quinine), de nombreux examens de gouttes épaisses hémolysées dans lesquelles les croissants ont été numérés ont permis de tracer une courbe qui offre, après une légère augmentation, une décroissance régulière de ces éléments ; dès la deuxième cure le sang paraissait stérilisé. Le malade est sorti après neuf examens négatifs échelonnés tous les cinq jours sur une période de quarante jours.

Les examens de laboratoire et la courbe des poids ont permis de suivre pas à pas l'amélioration du malade ; à la veille de son départ en congé, le 18 mai 1927, les examens du sang donnaient les résultats suivants : hémoglobine 95 0/0, 5 099.500 hématies et 6.944 leucocytes au mm³, valeur globulaire : 1 ; 8 0/0 de mononucléaires dans la formule leucocytaire. Le malade avait engraissé en outre de plus de 6 kg.

La courbe de température, capricieuse au début, tendait vers la fin du mois d'avril à devenir régulière et normale. La rate était en régression. Jusqu'aux signes pulmonaires qui avaient presque totalement disparu.

Un mois après la sortie de l'hôpital de C..., l'amélioration s'était encore accentuée.

L'intérêt de ce groupe d'observations réside seulement dans les résultats obtenus : ils font ressortir l'action spécifique du stovarsolate de quinine sur l'hématozoaire de la tierce maligne et son action eutrophique et reglobulisante réactivant un état général déficient, voire même cachectique.

On peut juger de l'action spécifique par deux critères : un critère clinique qui met en valeur l'action du médicament sur les symptômes de la tierce maligne et un critère hématologique qui saisit sous le microscope la valeur du stovarsolate de quinine sur les formes schizogoniques et sur les formes sporogoniques de *Plasmodium præcox*.

Pour ce qui est du premier point, nous ne nous y arrêterons pas, ces preuves cliniques étant explicitement contenues dans les courbes de température et dans les observations ci-dessus : la fièvre tombe et ne reparaît plus, les atteintes viscérales diminuent.

Il est intéressant par contre d'essayer de synthétiser les données hématologiques. Nous avions pu dire précédemment (1), en nous basant sur l'observation P_1, que les schizontes de *Plasmo-*

(1) J. RAYNAL. Contribution à l'étude du stovarsolate de quinine dans la tierce maligne. *Loc. cit.*

dium præcox disparaissent du sang périphérique dès la 36e h. Les mêmes constatations ont pu être faites chez deux nouveaux malades : dans l'observation P_2, on commence le traitement le soir même où des schizontes sont présents en grand nombre sur les frottis examinés ; ce ne fut que le surlendemain matin, après la prise de six comprimés et environ à la 36e h., que le sang ne contenait plus de formes annulaires ; dans l'observation P_3, le 9 février au soir, soit 40 h. après le début du traitement, il était impossible de retrouver les schizontes ; il est vrai que dans ce cas, sur des frottis prélevés au cours de l'accès l'avant-veille, les schizontes étaient très rares.

La recherche des gamètes a été faite régulièrement, systématiquement pouvons-nous dire, chez tous ceux dont le sang en véhiculaient. Cette recherche était effectuée sur gouttes épaisses hémolysées, de grosseur autant que possible toujours la même et dans les conditions que nous avons déjà indiquées ailleurs. Les constatations faites dans les cas qui nous occupent ne diffèrent pas, dans l'ensemble, de celles communiquées avec l'observation P_1 (1). Les croissants ont en effet complètement disparu du sang périphérique et probablement de l'organisme au bout de 39 jours (P_1), 31 jours (P_2) et 16 jours (P_3) ; chaque fois, nous sommes parvenus à une stérilisation durable, sans réapparition ultérieure des formes sporogoniques tant qu'a duré l'observation à l'hôpital. La durée du temps nécessaire à cette stérilisation a été plus longue dans le premier cas : il s'agissait d'un sujet dont le sang contenait de nombreux gamètes. Dans nos deux nouvelles observations il y a lieu de remarquer au contraire que ce nombre était relativement faible (12 et 4). Ce fait permet peut-être d'expliquer que nous n'ayons pas eu, dans la courbe des croissants numérés dans ces deux cas, les deux clochers que l'on trouvera signalés dans notre précédente communication, l'un au début de la mise en œuvre du traitement, témoin d'une véritable réactivation, l'autre au moment de la première période intercalaire de repos ; cependant, dans l'observation P_2, on peut trouver une ébauche de cette sortie initiale des gamètes sous l'action de la médication.

Ce sont là des détails sur lesquels il importe d'étudier encore. Un fait reste : la disparition complète des croissants, en un temps relativement court, dans les trois cas que nous avons pu suivre (1).

(1) Par la médication quinique, l'accord n'est pas fait sur cette stérilisation. La durée de persistance des croissants dans le sang, après la destruction des formes asexuées par la médication quinique, atteindrait le plus souvent

Grâce à l'association du stovarsol à la quinine en combinaison stable, une action revivifiante précieuse s'ajoute à cette quasi-spécificité vis-à-vis des diverses formes parasitaires du type *Præcox*. Cette action qui, nous l'avons vu, existait déjà dans la tierce bénigne, est plus manifeste encore dans cette forme de paludisme si rapidement anémiante et cachectisante quand elle est sous la dépendance de *Plasmodium Præcox*. Nos observations P_1, P_2 et P_4 en sont des exemples, et on peut les opposer à ce point de vue aux observations V_1, V_2 et V_3 du groupe précédent dans lesquelles la déficience de l'organisme était relativement peu accusée.

Ici les signes d'anémie dominent; aux symptômes objectifs du teint spécial et de la décoloration des muqueuses, s'ajoutent les perturbations intimes du milieu sanguin révélées par les méthodes de laboratoire. Le stovarsolate de quinine semble opérer une véritable rénovation sanguine, une réglobulisation intense en activant sans doute les fonctions hématopoïétiques des organes internes, et cette action se juge, à la fin du traitement, par une reprise du taux de l'hémoglobine et du nombre des hématies et par une valeur globulaire et une formule leucocytaire normales.

En même temps que les globules et les couleurs renaissent, l'appétit revient, le poids augmente rapidement; il est inutile de reprendre les chiffres de nos observations : toutes les courbes

40 à 50 jours pour SEGUIN (communication orale) et pour SINTON, BAILY et DIWAN CHAND (Studies in Malaria with special reference to treatment. Part IV. The occurence of sexual form of « Plasmodium falciparum » in the peripheral circulation, *Indian Journal of Medical research*, Tome XIII, n° 4, avril 1926). MARCHOUX (Paludisme. Fascicule V du *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*. Paris 1926, page 272) indique qu'il a toujours réussi à éviter les rechutes en donnant un g. de quinine par jour pendant trois semaines dans la tierce maligne; on sait cependant et il dit ailleurs (*ibid.*, page 269) que « la quinine n'exerce qu'une action insuffisante sur les gamètes mûrs, très faible sur les gamètes en croissant ». Si par exagération on a pu aller jusqu'à accuser le traitement à dose insuffisante de favoriser le développement des gamètes, pour certains auteurs tout de même l'action de la quinine serait si faible que Th. de VOGEL en 1922 pouvait dire : « L'une des questions qui paraissent devoir retenir plus particulièrement l'attention, c'est la destruction des formes sexuées dans le sang des porteurs de gamètes, qui permettrait l'arrêt de la malaria, même en présence de moustiques dangereux. Cette question n'est pas encore résolue » (Th. de VOGEL, Résistance du paludisme à la quinine, *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneskund.*, 26 mars 1922, anal. in *Bull. de l'Off. Intern. d'Hyg. Publ.*, mai 1922, page 587).

Il est intéressant de constater que ce résultat semble pouvoir être obtenu avec des doses faibles de quinine (0 gr. 50 par jour) quand celle-ci est associée au stovarsol dans la combinaison chimique trouvée par FOURNEAU.

de température de nos malades en donnent la preuve quand on y suit les pesées successives, à huit jours d'intervalle. Il n'est pas indifférent de noter aussi que les affections surajoutées bénéficient des reconstituants bienfaits du médicament ; le fait put être vérifié dans deux cas où il s'agissait d'affections pulmonaires.

III. — Les indications et les inconvénients du stovarsolate de quinine

Les observations ci-dessus, tant dans la tierce bénigne et plus encore dans la tierce maligne semblent avoir montré les avantages que l'on pourrait retirer de l'emploi du stovarsolate de quinine dans la fièvre paludéenne.

Son activité sur le paludisme à *Plasmodium vivax*, qui peut être comparée à celle des sels de quinine ordinairement employés, pourrait permettre de la prescrire avec succès dans le paludisme aigu et surtout au stade de première infection, quand les formes sporogoniques plus résistantes n'ont pas encore fait leur apparition dans l'organisme du paludéen. Dans les formes chroniques, cette activité se double d'avantages reconstituants qui ont leur utilité quand il s'agit de lutter contre l'anémie et les réactions viscérales des malades. Néanmoins sa valeur stérilisante vis-à-vis des gamètes n'est pas démontrée ; elle pourrait être l'objet d'études nouvelles, soit que l'on prolonge l'administration du médicament, à doses faibles, soit que l'on ait recours à des doses plus fortes que celles que nous avons employées (1).

Cette action sur les gamètes, que nous avons vue si différente dans la tierce bénigne et dans la tierce maligne mérite d'être soulignée. M. Leger avait signalé en 1921, que, « contrairement à ce qu'indiquent la plupart des auteurs, *Plasmodium vivax* est plus résistant à la quinine que *Plasmodium præcox* » (2). Quelques années plus tard, Foley et Brouard ont émis la même opinion (3) et Labernadie est du même avis en ce qui concerne son expérience du paludisme de la Guyane (4). Nous nous ratta-

(1) Cette deuxième façon d'opérer semble difficile à mettre en œuvre étant donné ce que nous disons plus loin des incidents qui peuvent survenir en cours de traitement.

(2) M. Leger. L'Endémie palustre à la Guyane française. *Annales de Médecine et de Pharmacie Coloniale*, 1920, page 5.

(3) Foley et Brouard. De l'action de la quinine sur le « Plasmodium Præcox ». Note présentée par M. Ed. Sergent. *Société de Biologie*, séance du 28 mars 1925.

(4) Labernadie. Quelques remarques sur le paludisme en Guyane. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Tome XIX, n° 4, avril 1926, page 283.

chons entièrement à cette manière de voir en ce qui concerne la résistance au stovarsolate de quinine : il semble bien que les gamètes du *Plasmodium præcox*, dans nos essais, ont disparu plus facilement de l'organisme que ceux de *Plasmodium vivax*.

Etant donné cette action vraiment élective qu'il a semblé témoigner à l'égard des formes schizogoniques et sporogoniques du *Plasmodium præcox*, la principale indication du stovarsolate de quinine nous semble devoir être fournie par la tierce maligne. Nous l'avons vu agir sur les accidents aigus, maîtrisant la fièvre et amenant la disparition régulière des schizontes annulaires. Déjà avant nous, et avec de moindres doses, MARCHOUX et QUILICI avaient d'ailleurs obtenu des résultats intéressants (1).

Un point sur lequel il convient d'attirer l'attention concerne son emploi dans nos colonies ou dans les pays tropicaux à endémie palustre ; il tient à sa forme médicamenteuse. L'état saburral et l'intolérance gastrique presque absolue qui accompagnent le début des affections graves à *Plasmodium præcox* ne permettront pas toujours de pouvoir prescrire un médicament par voie buccale. Dans ces conditions, et mises à part les formes aiguës sans embarras gastrique, le stovarsolate de quinine ne semble pas pouvoir prétendre être le médicament d'assaut de l'accès tropical : il ne serait pas absorbé au cours de la rémittente grave ou des accès intermittents quand sont de règle des phénomènes gastro-intestinaux accusés et en particulier des vomissements fréquents. Il ne pourra être prescrit qu'au bout de quelques heures, de quelques jours parfois, dès que la voie gastrique sera ouverte ; il sera donné alors par séries de dix jours par exemple et son indication sera surtout d'agir sur les formes sporogoniques, sur l'anémie et sur l'état général du malade. Auparavant, quelques injections intraveineuses ou intramusculaires de quinine seront le plus souvent indispensables, à moins que la pharmacopée ne s'enrichisse un jour d'un stovarsolate de quinine injectable qui dans ce cas pourrait, à dose moindre, se montrer plus actif que l'alcaloïde du quinquina employé seul.

A plus forte raison encore, conviendra-t-il de suivre les mêmes errements dans le cas d'un accès pernicieux où les minutes sont précieuses et l'injection intraveineuse de quinine formellement indiquée.

Ces réserves étant faites, le stovarsolate de quinine nous paraît être le médicament de choix de la tierce maligne du

(1) E. MARCHOUX et QUILICI. Le stovarsolate de quinine dans la tierce maligne. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, tome XIX, nº 9, novembre 1926, page 782.

paludisme chronique, à la base duquel se trouvera le *Plasmodium falciparum*, paludisme viscéral avec ses manifestations spléniques, hépatiques et sanguines, anémie et cachexie paludéenne, toutes formes dans lesquelles le nombre des croissants est élevé dans le sang.

L'on ne saurait être tenté d'utiliser ce médicament dans la prophylaxie du paludisme ; son action préventive pourrait être intéressante, mais l'élément arsenical qui entre dans sa composition nous semble de nature à contre indiquer son emploi quotidien pendant de longues périodes.

Mais il est une affection dans laquelle ce médicament semble devoir être appelé à rendre de grands services : c'est la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Même si on la considère comme un syndrome à étiologies diverses, il n'en est pas moins vrai que dans la majorité des cas *la bilieuse hémoglobinurique* est « la fille aînée du paludisme » (1) ; elle s'accompagne de troubles profonds de l'état général et d'une fonte globulaire intense qui rendent sa convalescence pénible et contre lesquels il y aurait lieu d'essayer l'action remarquable du stovarsolate de quinine. A notre avis, ce médicament doit être contre-indiqué pendant tout le temps que durera la crise hémoglobinurique ; on n'y aura recours qu'ensuite, prudemment, à doses très faibles puis progressives ensuite et sous surveillance constante. Sous ces réserves, son action sur la régénération sanguine, sur l'état général et sur le terrain paludéen pourra être d'une grande utilité.

A côté de ces avantages, le stovarsolate de quinine a-t-il des inconvénients ? Nous nous devons de dire toute notre pensée à ce sujet et de donner les quelques faits que nous croyons utiles à connaître.

Un des principaux inconvénients que l'on serait tenté de soulever contre les comprimés de stovarsolate de quinine *per os* est qu'ils puissent traverser le tractus digestif en entier, sans se désagréger, à l'instar d'un corps inerte ; c'est le reproche qui est journellement fait à cette forme médicamenteuse, et l'on insiste avec raison, pour la prise de stovarsol ou de tréparsol par exemple, sur la nécessité préalable de faire déliter le comprimé dans un peu d'eau ou de tisane. Nous avons essayé de faire de même avec le stovarsolate de quinine : comme le stovarsol, ce médicament ne se dissout pas mais il est facile de l'émulsionner suffisamment dans l'eau ; cette émulsion reste assez homogène

(1) A. Guillon. *Manuel de Thérapeutique clinique des Maladies Tropicales*. Paris, 1909, p. 199.

à condition de remuer le mélange jusque et pendant l'absorption. Mais si, sous cette forme, le stovarsol peut être aisément et sans répugnance avalé, en revanche, la prise de stovarsolate de quinine délité est très désagréable et, pendant les heures qui suivent, expose à saliver abondamment et à mâcher continuellement l'amertume bien connue de la quinine. Nous en avons fait nous-même l'expérience et on ne pourrait imposer le même désagrément deux et quatre fois par jour au même malade pendant toute la durée d'un long traitement. Nous nous hâtons d'ajouter d'ailleurs qu'entre nos mains, ces comprimés ne semblent avoir eu aucune difficulté à se déliter d'eux-mêmes au moment de leur arrivée dans les voies digestives et si nous attirons l'attention sur ce fait c'est que peut-être cette forme médicamenteuse pourrait justifier les échecs de traitement que l'avenir pourrait enregistrer. La présentation de poudre de stovarsolate de quinine mise en cachets permettrait de se mettre à l'abri de cette cause d'erreur.

Mais, à côté de ce détail qui relève plus du chimiste que du médecin, il est une série de troubles qui paraissent provoqués, dans certaines conditions et chez certains sujets, par le stovarsolate de quinine : ils méritent quelque attention.

Tous les malades ne semblent pas supporter de la même façon la même dose de médicament ; il est des idiosyncrasies à l'égard du stovarsolate de quinine, tout comme il en existe à l'égard de la quinine ou de tant d'autres médicaments. Ces incidents paraissent relever surtout du facteur arsenic. Nous en avons observé de trois ordres :

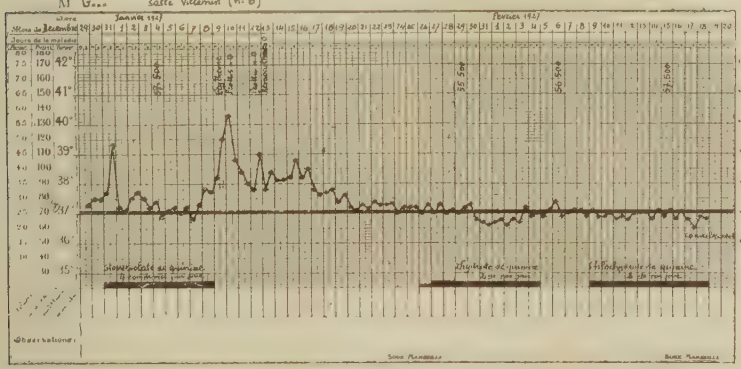
Dans l'observation P_3, le vendredi 4 mars, quelques heures après la prise de deux comprimés le matin en fin de série, le sujet fut pris d'un malaise assez difficile à préciser mais caractérisé surtout par un état vertigineux qui passa très vite. Mais, ayant absorbé ses deux autres comprimés au repas du soir, les mêmes troubles se reproduisirent, accompagnés cette fois de bouffées de chaleur, de nausées et de crampes gastriques ; le vertige obligea le malade à s'aliter. Nous signalons ce fait sans nous permettre d'incriminer de façon certaine le médicament ; nous n'en avons pas moins suspendu le traitement et dans ce cas d'ailleurs, l'avenir nous apprit que l'effet stérilisant avait paru être obtenu avec les deux séries complètes qu'avait suivies le malade.

Un épisode diarrhéique est aussi survenu dans des circonstances analogues chez le malade qui fait l'objet de l'observation V5. Six comprimés de stovarsolate de quinine lui étaient donnés par jour et le septième jour de la cure une diarrhée peu abon-

dante (6 à 8 selles) s'installa, accompagnée de céphalée; cette diarrhée cessa dès que la médication fut arrêtée. On put ensuite, en réalité, reprendre le traitement aux mêmes doses et le sujet supporta deux séries nouvelles sans incident; là encore, nous nous demandons jusqu'à quel point nous devons rendre le médicament seul responsable.

Nous donnons enfin ci-dessous l'observation d'un érythème survenu chez un paludéen traité par le stovarsolate de quinine; étant donné l'invraisemblance de toute autre cause nous croyons à sa nature toxique et nous pensons qu'il puisse être rapproché des érythèmes que l'on voit chez des malades soumis à un traitement arsénobenzolique; cet accident est comparable à l'érythème toxique par le stovarsol, dont Montel donnait ici-même l'observation, à la séance du 8 octobre 1924 (1), et à celui de même cause rapporté par Vialatte l'année suivante (2).

Obs. V. — G... A., âgé de 21 ans, engagé volontaire, est parti le 22 décembre 1925 pour la Syrie où il est resté un an; il prenait de la quinine préventive de façon irrégulière; à plusieurs reprises il aurait présenté des épisodes paludéens, plus fréquents à partir de novembre 1926



et cédant habituellement à la quinine. Il est rapatrié et entre le 29 décembre 1926 à l'hôpital Michel Lévy à Marseille.

Le 30 décembre, état subfébrile, signes d'asthénie et d'anémie, rate percutable; le 31, un accès de fièvre à 39°3: l'examen du sang révèle de rares schizontes de *Plasmodium præcox* sans gamètes. Il prend pendant

(1) L. R. Montel. Erythème toxique par le stovarsol. *Bull. de la Société de Pathologie exotique*, t. XVII, n° 8, p. 631, 1924.

(2) Ch. Vialatte. Sur le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax* par le stovarsol. *Bull. de la Soc. de Pathologie Exotique*, séance du 12 mai 1926, t. XIX, n° 5, p. 368.

9 jours quatre comprimés de stovarsolate de quinine *pro die*, et le 10e jour, le 8 janvier, G... se plaint d'une céphalée persistante et de malaises caractérisés par des bouffées de chaleur, des nausées et une élévation thermique aux environs de 38°. On supprime le stovarsolate de quinine. Le lendemain la température s'élève encore ; elle s'accompagne des mêmes troubles et d'un état saburral des voies digestives ; le 10 janvier, quand le thermomètre eut atteint 40°3, une éruption maculleuse, morbilliforme apparut sur le tronc ; cet érythème prurigineux va se généraliser dans la soirée ; le lendemain par contre il n'y a plus trace d'éruption ; la température reste irrégulière pendant 4 à 5 jours pour reprendre ensuite la normale. Le malade dit avoir eu la rougeole dans son enfance et d'ailleurs la durée éphémère de l'éruption ne militerait pas en sa faveur. Des lames de sang et des gouttes épaisses sont minutieusement fouillées les 10, 12 et 17 janvier sans résultat ; une hémoculture faite le 13 n'a rien révélé, après quatre jours d'étuve.

L'état général s'améliora par la suite et le traitement antipaludique fut parachevé par plusieurs cures de chlorhydrate de quinine.

Comme on le voit, à part ce dernier fait qui témoigne déjà d'une certaine intolérance, mais qui peut aussi bien se produire à la suite d'un traitement par le stovarsol ou le chlorhydrate de quinine, ces inconvénients sont bien légers et on ne doit pas exagérer les risques d'un traitement par le stovarsolate de quinine. Ils légitiment néanmoins la surveillance médicale au cours d'un traitement continu : les premiers incidents devront donner l'éveil sur une intolérance quelconque et la dose de six comprimés par jour (soit 1 g. 50) nous semble la dose-limite que l'on pourra difficilement dépasser.

IV. — CONCLUSIONS

L'action du stovarsolate de quinine dans le paludisme s'annonce d'ores et déjà comme très intéressante et son étude mérite d'être poursuivie.

Nous avons utilisé dans quelques cas de tierce bénigne et de tierce maligne les doses de quatre comprimés par jour pendant des périodes de dix jours séparées entre elles par cinq jours de repos. Nos observations, trop peu nombreuses encore pour permettre un jugement définitif, nous incitent cependant, par leurs résultats, à émettre les conclusions suivantes :

1° Il y a lieu de soumettre les malades traités par le stovarsolate de quinine à une surveillance médicale effective, en raison des quelques incidents qui peuvent survenir du fait de la médication.

2° Le stovarsolate de quinine semble un médicament très actif contre les accidents aigus de la tierce bénigne et de la tierce maligne dans lesquels il nous a donné des résultats rapides et

constants. Mais aux colonies, lorsque l'intolérance gastrique ou la nécessité d'agir très vite ne permettent pas une médication par voie buccale, il y aurait, pensons-nous, intérêt à faire précéder son action par des injections de sels de quinine et nous souhaitons à cet effet qu'un stovarsolate injectable puisse être utilisé.

3° En ce qui concerne le paludisme chronique, l'emploi de ce médicament au cours de nos essais dans la tierce bénigne a été suivi de rechutes chez trois malades sur quatre.

Dans la tierce maligne, au contraire, l'efficacité très grande de ce composé sur les gamètes en croissants semble en faire le médicament de choix des accidents chroniques du paludisme tropical et cela d'autant plus que son action ne se limite pas aux formes sporogoniques du *præcox* : le stovarsolate de quinine agit en effet sur l'état général des malades et sur la constitution de leur milieu sanguin altéré. Par cette action reglobulisante et tonique, les anémies et les cachexies palustres, sans doute aussi la convalescence des accès bilieux hémoglobinuriques pourraient bénéficier dans une très large mesure de son emploi.

École d'Application du Service de Santé des Troupes Coloniales. Service des Fiévreux coloniaux de l'Hôpital Michel Lévy à Marseille.

Nouvel essai de la tryparsamide dans le traitement des formes avancées de la trypanosomaise humaine,

Par Jamot et Vernon.

Par cet exposé, basé sur une centaine d'observations, nous nous proposons :

1° De mettre en relief une fois de plus l'action hautement curative de la tryparsamide dans les formes avancées de la trypanosomiase ;

2° D'établir que son emploi ne semble pas incompatible, comme le croient certains auteurs, avec l'utilisation préalable de l'atoxyl et de l'émétique ;

3° De démontrer qu'il peut être injecté sans inconvénient sous la peau.

I. — *Essais en cours au camp d'Ayos.* — La série des traitements en cours au camp d'Ayos porte sur plus de 300 sommeil-

leux avancés, parmi lesquels 124 avaient reçu, avant la rédaction de cette note, six injections de tryparsamide ou étaient morts en cours de traitement.

Sur ces 124 malades nous avons enregistré : 19 décès dont 6 sont dus à une affection intercurrente phlegmon diffus et pneumonie ; 10 se rapportent à des séniles cachectiques ou à des grabataires agonisants, chez lesquels un essai de traitement à faibles doses fut tenté sans grand espoir ; enfin 3 paraissent imputables à la médication ;

6 échecs : aucune modification de la réaction méningée et dans deux cas persistance des trypanosomes dans le liquide lombaire ;

1 cas d'amblyopie qui s'est déclaré après la 5e injection de 2 g. 50 et qui a nécessité l'interruption du traitement ;

36 succès sur 38 malades présentant des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien, et parmi lesquels 6 avaient des éléments incomptables. En fin de traitement on note la disparition du parasite et une réduction considérable de la lymphomononucléose, qui est ramenée à des chiffres variant de 1,6 à 45,2 o/o par mm³ ;

60 résultats bons ou très bons chez des sujets ayant des symptômes cliniques nerveux accusés, avec une réaction méningée d'intensité variable (de 18 à 864 éléments) ;

Soit en résumé 77,5 o/o, de résultats excellents ou favorables que nulle autre médication n'eût permis d'obtenir.

II. — *Discordance entre les résultats cliniques et cytologiques.* — Il est à noter, et la plupart des observateurs ont signalé, que les résultats cytologiques ne sont pas toujours superposables aux résultats cliniques. Malgré la persistance de leur lymphocytose, trois des six cas cités plus haut et considérés comme 6 échecs, ont retiré un bénéfice réel de la médication. L'un des malades, enfant de 6 ans, présentant du tremblement généralisé et de l'incoordination motrice, voit ces symptômes disparaître, bien que son liquide céphalo-rachidien renferme 112 éléments au mm et contienne des trypanosomes. Inversement, dans le faisceau des observations, on constate parfois que la guérison leucocytaire ne coïncide pas avec une amélioration parallèle des symptômes cliniques.

Du fait de l'impatience des malades à réintégrer leur village, le contrôle leucocytaire a lieu 2 jours après la dernière injection. Un délai plus long permettrait le plus souvent de constater que la tryparsamide a un effet prolongé qui semble caractéristique de son mode d'action. Un de nos malades TANGA BILOUNGA,

qui fait l'objet de l'observation n° 2, a 21,8 éléments en fin de traitement, et 5,6 seulement, trois mois après.

III. — *Un traitement antérieur à l'atoxyl n'entrave pas l'action de la tryparsamide.* — Van den Branden a émis l'opinion que l'emploi préalable des arsenicaux gênait l'action de la tryparsamide.

Plus récemment, dans *American Journal of the medical sciences*, July 1926, n° 1, vol. XXII, p. 51, Judson C. King, M. D. note que la tryparsamide donne des résultats favorables chez les malades préalablement soignés par d'autres médicaments, mais il pense que dans ces cas déjà traités par l'atoxyl et l'antimoine, les réactions favorables sont moins rapides et moins nettes que dans ceux qui n'ont pas été traités antérieurement par ces médicaments.

Nos essais ne confirment pas cette manière de voir. La plupart des malades qui font l'objet de nos observations ont reçu un traitement antérieur à l'atoxyl seul ou combiné à l'émétique et au novarsénobenzol ; d'aucuns même totalisent de 17 à 28 g. d'atoxyl. Ce lourd passé médicamenteux ne semble pas avoir exercé une action empêchante sur l'efficacité de la tryparsamide. Parmi les observations recueillies nous citerons à dessein les cas extrêmes concernant des sommeilleux infectés depuis 4 et 6 ans durant lesquels ils ont été fortement atoxylés (1).

Obs. I. — Assomongono Eyanga, femme de 20 ans environ. Examinée pour la première fois le 27 octobre 1922 : SG = T +. A reçu depuis cette date jusqu'en septembre 1926, 17 g. d'atoxyl.

En septembre 1926 elle se présente à la consultation : femme débile, cachectisée, à l'aspect prématurément vieilli, répondant avec peine aux interrogations. Accès subintrants d'hypnose.

Obnubilation, hébétude, aménorrhée depuis plusieurs mois.

PL le 28 septembre 1926 : L = 59 et hyperalbuminose. Du 28 septembre au 1er novembre elle reçoit 12 g. 30 de tryparsamide. Le 3 novembre une seconde ponction lombaire décèle encore 52 éléments en voie de cytolyse. Néanmoins l'état général et le psychisme sont favorablement modifiés ; on note le retour de l'affectivité : la malade réclame son enfant dont elle est séparée depuis le début de son séjour à l'hypnoserie. A ce moment elle fait une pneumonie qui évolue vers la guérison mais nécessite l'interruption du traitement qui est repris le 15 novembre et continué jusqu'au 15 décembre 1926.

Une troisième ponction lombaire donne alors 10 éléments, les règles ont réapparu dans le courant du mois.

Alerte et gaie elle quitte l'hypnoserie, ayant reçu 19 g. 80 de tryparsamide.

(1) *Observations :* SG, Suc ganglionnaire ; PL, Ponction lombaire ; L, Lymphomononucléose ; T +, Présence de trypanosomes; OT, absence de trypanosomes ; SR, Sang examiné par la méthode de Ross.

OBS. II. — TANGA BILOUNGA, homme de 30 ans environ. Séjourne à l'hypnoserie depuis plus d'un an. Examiné pour la première fois le 25 mars 1921 : SG = T +. Du 25 mars 1921 au 1er juin 1926, il a reçu 28 g. d'atoxyl.

Le malade somnolent, hébété, a une démarche incertaine. Ses réflexes rotulien et tricipital sont très exagérés, mais il ne présente pas de clonus du pied ni de la rotule, pas de Babinski.

PL le 2 octobre 1926 : L = 201, T + et hyperalbuminose.

La tryparsamide est appliquée le 2 octobre 1926. De cette date au 5 novembre il en reçoit 15 g. A ce moment L = 42,2. Le traitement est poursuivi jusqu'au 1er décembre 1926. Une 3e PL donne alors 21,8 éléments et OT.

Le malade est complètement transformé : le regard est vif, la marche normale, la léthargie a disparu. Emerveillé du résultat, il demande une nouvelle série de tryparsamide et sur son insistance on lui dit de revenir dans 3 mois pour être traité de nouveau s'il y a lieu.

De retour le 28 février 1927. Une 4e PL est pratiquée, L=5,6. L'action prolongée de la tryparsamide s'était exercée.

OBS. III. — BILOUNGA B..., femme de 18 ans. Examinée pour la première fois le 9 novembre 1922. SG = T +. A reçu 17 g. 90 d'atoxyl, 1 g. 20 de 914 et 2 g. 70 d'émétique d'aniline. En novembre 1926 elle se présente à la consultation ayant des symptômes de troisième période : léthargie, hébétude dans l'intervalle des accès, répondant avec peine aux questions posées. Elle présente en outre du tremblement généralisé de l'incoordination des mouvements. Réflexes tous très exagérés.

1re PL le 29 novembre 1926 : L = 240, T + et hyperalbuminose légère. Du 7 décembre 1925 au 8 février 1927 elle reçoit 25 g. de tryparsamide. A ce moment L = 9,8, OT, albuminose rachidienne normale. La malade peut être considérée comme apparemment guérie, tous les symptômes ont disparu. Seule persiste, mais un peu diminuée, l'exagération des réflexes.

OBS. IV. — MENGUE MEMBIKA, femme de 30 ans, reconnue trypanosomée le 19 novembre 1921. SG = T +. Depuis cette date, elle totalise 21 g. d'atoxyl et 3 g. 20 d'émétique.

Revue en novembre 1926, elle présente, des sympômes de trypanosomiase avancée. Elle se plaint de céphalée persistante, d'asthénie. La démarche est un peu ataxique, mais on ne note pas de tremblements. Les réflexes sont tous exagérés.

PL le 2 novembre 1926 : L = T +, hyperalbuminose. Après une cure de 25 g. de tryparsamide L = 12,4 ; albuminose normale. Dès ce moment les symptômes cliniques et l'état général sont complètement modifiés. Sur sa demande la malade quitte l'hypnoserie en excellent état.

Le tableau synoptique suivant donne une idée nette des résultats obtenus chez des trypanosomés dont le traitement atoxylique antérieur a pu être exactement connu :

Quantités d'atoxyl reçues au cours des traitements antérieurs	Résultats de la 1re PL avant le traitement à la tryparsamide	Résultats de la 2e PL après 10 injections de tryparsamide	
2 g. 50	42 éléments	7 éléments	
3 g.	44 »	2 »	
3 g. 80	40 »	6 »	
4 g. 25	69 »	6 »	
4 g.	159 »	24 »	
5 g.	408 » T +	22 »	OT
5 g.	48 »	43 »	
5 g. 20	71 »	10 »	
5 g. 20	179 »	22 »	
6 g. 30	264 »	18 »	
6 g. 75	18 »	6 »	
6 g. 90	30 »	40 »	*Echec*
7 g. 15	397 » T +	15 »	OT
8 g.	107 » T +	8 »	OT
10 g. 70	PL impossible à cause de l'agitation de la malade.	51 »	OT
13 g.	62 éléments	16 »	
13 g.	123 »	8 »	
13 g. 30	183 » T +	9 »	OT
14 g.	165 » T +	11 »	OT
14 g. 70	42 »	8 »	
16 g. 50	41 » T +	9 »	OT
17 g.	59 »	10 »	
17 g. 90	240 » T +	9 »	OT
18 g. 60	70 » T +	50 »	T + *Echec*
20 g. 40	47 »	7 »	
21 g.	52 »	12 »	
28 g.	201 » T +	5 »	OT

Soit 92,5 o/o de résultats bons ou excellents, malgré un traitement antérieur comportant des doses d'atoxyl variant de 2 g. 50 à 28 g. Le nombre d'éléments existant dans le liquide céphalo-rachidien après traitement est fourni par une ponction lombaire pratiquée deux jours après la dernière injection. Un examen moins précoce donnerait certainement des chiffres bien inférieurs.

IV. — *Durée des résultats obtenus.* — Est-il permis de conclure à la pérennité des résultats obtenus?

Van Hoof et Van den Branden ont signalé 45 o/o de succès persistant de 6 mois à 1 an après la cure chez des malades à liquide lombaire altéré.

Chez 40 malades en très mauvais état, Chesterman note, de 2 ans et demi à 3 ans et demi après le traitement, 37 o/o de succès.

LAIGRET au bout de 6 mois constate une fois la réapparition du trypanosome dans le liquide céphalo-rachidien.

Sur 14 malades traités par des doses de 13 à 17 g. de tryparsamide, de MARQUEISSAC constate 10 guérisons se maintenant de 8 à 19 mois après la fin du traitement.

Les observations de deux malades traités en 1924 par LETONTURIER, DE MARQUEISSAC et JAMOT, et qu'un heureux concours de circonstances a permis de revoir en février 1927 éclairent la question d'un jour particulièrement favorable. Voici la teneur succinte de ces deux observations qui ont été publiées dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* de 1924, tome XVII.

MBA NANGA, homme de 30 ans, premier examen le 23 janvier 1924. Malade bouffi, démarche mal assurée, se plaint de céphalée et de troubles visuels. Poids : 68 kg.

SG = T + ; L = 659 éléments ; hyperalbuminose.

Du 23 janvier au 19 mars 1924 il reçoit 13 g. 50 de tryparsamide.

Le 16 avril 1924 : L = 14,4 ; SR = OT.

Le 15 septembre 1924 : L = 3,7.

Le 5 février 1927 : L = 7,6 ; SR = OT.

L'état général est excellent ; pas de symptômes de trypanosomiase 3 ans après la première injection de tryparsamide.

ABE DORO, femme de 50 ans. Premier examen le 8 décembre 1922. SG = T +. Le 19 mars 1924 elle est portée à la visite dans un état lamentable : torpeur, obnubilation, station debout impossible. En résumé symptômes de trypanosomiase à la dernière période.

Du 14 mars au 28 avril 1924 elle reçoit 16 g. 50 de tryparsamide. Le 26 mai 1924, l'état général est assez bon, mais la marche est encore bien pénible. Le 28 août 1925, la malade est méconnaissable, elle est en pleine santé, marche facilement et se déclare absolument normale.

En février 1927, même état. Cette femme peut être considérée comme guérie trois ans après le traitement.

De ces constatations encore peu nombreuses, mais suggestives, il ressort que la tryparsamide a une valeur curative à peu près constante, une action puissante et durable dans les déterminations méningées et nerveuses de la trypanosomiase. La plupart des résultats mentionnés sont consécutifs à une seule série d'injections. Aussi est-il légitime de penser que plusieurs séries, prudemment conduites, permettraient, de ramener la leucocytose rachidienne à sa formule normale et de rénover à peu près complètement des organismes profondément touchés.

V. *Posologie et mode d'emploi.* — Le traitement de nos malades comporte dix injections hebdomadaires et est poursuivi à raison de 4 cg. environ par kilogramme, avec des doses de début basées sur l'état général du sujet, sans dépasser la dose exceptionnelle de 3 g. pour un adulte fort.

La tryparsamide employée est le produit français fabriqué par

les Etablissements Poulenc. La solution est préparée au moment de l'emploi. Elle est injectée par *la voie sous-cutanée* au niveau des hypochondres ou à la partie interne de la fosse sus-épineuse.

La posologie modérée à laquelle nous nous sommes tenus, nous a donné d'excellents résultats et n'a provoqué qu'un seul cas d'amblyopie, chez un homme qui avait eu antérieurement des accidents oculaires nerveux ou rétiniens, de nature syphilitique.

A titre expérimental les premiers essais ont été entrepris avec des solutions à 40 o/o, 25 o/o et 10 o/o. Un premier lot de dix malades ayant reçu une injection à 40 o/o a présenté 9 abcès. Dans un cas il y a eu enkystement de la solution injectée qui, lors de l'incision, est ressortie intacte.

Un deuxième lot de dix malades ayant reçu une injection à 25 o/o a donné 7 abcès et 3 empâtements diffus dont la résorption a été longue. Par contre l'emploi de la solution à 10 o/o, après avoir occasionné au début quelques mécomptes, dus vraisemblablement à l'emploi d'une eau insuffisamment stérilisée, s'est révélée parfaitement anodine, moyennant quelques précautions liminaires d'asepsie. A l'heure actuelle plus de six mille injections sous-cutanées de tryparsamide en solution au dixième ont été pratiquées au Camp sanitaire d'Ayos sans le moindre incident local. Ces injections n'étant pas plus douloureuses que celles d'atoxyl, il ne semble donc pas indispensable de recourir à la voie intraveineuse, de pratique moins aisée.

Conclusions

L'emploi systématique de la tryparsamide pour le traitement des sommeilleux du Camp d'Ayos a complètement modifié l'aspect de l'hypnoserie. Les malades grabataires et squelettiques dont la vitalité précaire s'éteignait progressivement en une lente agonie, sont de plus en plus rares et le chiffre des décès qui était en août 1926 de 17,5 o/o, est tombé en décembre à 4,2 o/o, malgré un effectif d'hospitalisés triple de celui du mois d'août.

Les guérisons cliniques et leucocytaires qui se maintiennent trois ans après le traitement, montrent que les effets du médicament sont durables et plusieurs de nos observations paraissent indiquer que son action favorable sur la réaction méningée et les troubles nerveux n'est pas limitée à la durée de la cure, mais qu'elle se prolonge ensuite pendant plusieurs mois. Cette action ne nous a pas semblé gênée par l'emploi préalable des autres substances trypanocides. Enfin nous espérons avoir démontré que les abcès consécutifs aux injections sous-cutanées sont toujours imputables à des fautes d'asepsie ou à des solutions trop concentrées.

Société Médico-Chirurgicale de l'Ouest-Africain

SÉANCE DU 12 JUIN 1927

PRÉSIDENCE DE M. CONSTANT MATHIS, PRÉSIDENT

Le Président fait part de la rentrée en France de M. le Médecin Inspecteur Général LASNET, son Président d'honneur, et de MM. les docteurs COUVY et ALPHAND, Vice-Présidents. Au nom de la Société, il leur adresse ses vœux de bon séjour en France et exprime l'espoir de les voir revenir au Sénégal à l'expiration de leur congé.

Communications

Destruction de la face par lésions syphilitiques. Guérison par le 914 en lavements,

Par BLONDIN.

Au cours d'une tournée de recrutement, le médecin de l'Assistance voyait arriver un soir à son campement un indigène d'une quinzaine d'années dans un état de maigreur extrême, la face voilée au-dessous des yeux par un lambeau d'étoffe infect. Ce voile recouvrait une destruction étendue de la face. Le nez, la lèvre supérieure, une partie des joues avaient disparu, le sinus maxillaire était ouvert, les incisives tombées ou mises à nu dans toute l'étendue de leurs racines. L'aspect du malade était hideux et les photographies ci-jointes en donnent une idée.

Ces lésions, dit-il, le faisaient souffrir et le rendaient un objet

d'horreur pour les habitants du village qui l'obligeaient à vivre à l'écart.

Il reçut le soir même un lavement de 0 g. 15 de 914 avec une sonde de Nélaton et une poire en caoutchouc. Le lendemain, au moment du départ pour l'étape, ce malade revint, assurant qu'il avait dormi pour la première fois depuis longtemps, et qu'il se décidait à nous suivre afin de guérir complètement.

La guérison s'acheva (Fig. 2) après la série habituelle de 914 (en lavements) au dispensaire de Labé où ce malade fut présenté au Médecin Inspecteur Général Lasnet, en tournée d'inspection.

* * *

L'intérêt de cette observation n'est pas tant dans la guérison banale de lésions syphilitiques par le 914 que par le mode d'emploi de ce médicament par la voie rectale, tout aussi active que l'intraveineuse, et si peu utilisée. Si cette dernière conserve une

faveur justifiée dans les conditions ordinaires de la clientèle, pour des raisons diverses, il n'en est plus de même dans les conditions misérables de la brousse, dont on ne se rend bien compte que sur place.

C'est ainsi que, récemment, dans un village de l'intérieur où régnait une épidémie de dysenterie, nous avons trouvé dans la même case trois malades : un vieillard à cheveux blancs, étendu

sur un débris de natte sordide, gémissant et se plaignant de ténesme, une femme âgée, couchée sur le sol, et, dans un hamac luisant de crasse, un enfant atteint aussi de dysenterie, et d'une arthrite du genou. Cet enfant, ne pouvant se déplacer sans vives douleurs, faisait ses besoins à travers le hamac, dans un fragment de calebasse. Un feu était allumé au centre de la case, que la chaleur, l'odeur, la saleté, la fumée et les mouches rendaient intenable. On comprend que dans ces conditions, qui sont partout les mêmes dans la brousse, les procédés médicaux les plus simples soient les meilleurs.

*
* *

On peut tirer de l'histoire de ce malade quelques déductions sur le rayon d'action des postes médicaux.

Ce malade, gravement atteint depuis 6 ans, habitait un village, à deux jours de marche d'un poste pourvu de médecin — depuis au moins 15 ans — et il ne s'y est pas rendu, entretenant ainsi un foyer de syphilis, et arrivant lui-même à des lésions destructives irréparables. Ce cas est bien loin d'être unique ; dans tous les villages, on trouve des malades dans un état déplorable, surtout des enfants, qui ne veulent et surtout ne peuvent se rendre au dispensaire du chef-lieu du Cercle.

*
* *

Cet état de choses est-il modifiable ? Peut-on espérer voir les malades d'un Cercle, d'un territoire étendu sur des centaines de km., refluer sur le chef-lieu pour s'y faire soigner ? Il est évident que cela est tout à fait impossible.

Il faut donc, si les malades ne peuvent venir, que le médecin aille à eux. Et non pas seulement qu'il traverse leurs villages rapidement, au cours d'une tournée de vaccine, mais qu'il y séjourne pendant quelque temps, traite les malades sur place, laisse même parfois quelques provisions de médicaments. Quelles sont donc les maladies qui pourraient être guéries en une seule séance, par imposition des mains ?

Ainsi le médecin pourrait-il être connu, *hors de son poste*, autrement que par les tournées de vaccine peu populaires, ou celles de recrutement qui le sont moins encore.

Il arriverait, par des succès faciles, dont cette observation donne le type, à être considéré par les indigènes de la brousse, comme un guérisseur de leurs maux, et non comme une variété particulière de fonctionnaire, et à obtenir, nous en sommes persuadé, leur collaboration volontaire à notre œuvre générale d'assistance, grand but à atteindre, encore éloigné.

Ces réflexions ne contiennent pas une critique dissimulée. Le Service de Santé et l'Administration Coloniale ont toujours fait de grands efforts pour assurer des soins médicaux aux noirs, de l'intérieur. Mais, trop souvent, le médecin du Cercle est retenu au poste par ses malades européens : fonctionnaires civils et militaires et leurs familles, commerçants, de plus en plus nombreux. Il lui est impossible de partir en tournée en laissant des malades. Est-il parti, qu'un appel d'urgence le ramène.

Il faudrait, croyons-nous, établir une distinction capitale entre les médecins des postes à forte population européenne (ou assimilée), immobiles, continuant à disposer de l'abondante liste de médicaments qui paraît indispensable à ces malades, et ceux qui seraient tout spécialement chargés de l'assistance indigène, toujours en mouvement, ayant sous leurs ordres de nombreux auxiliaires et disposant d'une variété de médicaments très réduite mais en bien plus grande quantité.

Car si l'on peut espérer à juste titre une amélioration de l'état sanitaire général des indigènes par des mesures d'ordre économique, il ne faudrait tout de même pas croire qu'une ration alimentaire plus forte suffira à cicatriser les plaies, à guérir le paludisme infantile, la syphilis, la dysenterie, le pian et tant d'autres maladies.

Poste médical de Labé (Guinée française).

Foyer endémique de typhus récurrent à Dakar,

Par C. MATHIS.

Dans une note précédente (1), nous avons indiqué que le premier cas de typhus récurrent, contracté sûrement à Dakar, avait été observé par R. GUILLET et le second par nous-même, en collaboration avec DURIEUX et EWSTIFÉIEFF, en décembre de la même année.

Cependant la constatation par A. LEGER (1917) chez la Musaraigne du Sénégal d'un spirochète se comportant comme le spirochète d'une des fièvres récurrentes humaines, autorisait à penser que la fièvre récurrente était moins rare à Dakar qu'on était en droit de le supposer en se basant sur les statistiques hospitalières et même sur les examens de laboratoire. A. LEGER (2), en effet, tout en soulignant comme MESNIL (3) l'avait déjà fait, l'intérêt épidémiologique de sa découverte, reconnaissait qu'il n'avait jamais observé de spirochètes du type récurrent dans le sang de l'homme au Sénégal, et il ajoutait qu'à sa connaissance la fièvre récurrente n'avait pas encore été signalée dans les régions sénégalaises.

(1) *Bulletin Soc. path. exotique*, mai 1927.

(2) A. LEGER. Spirochétose sanguine animale à Dakar. Sa valeur au point de vue épidémiologique. *Bull. Soc. path. exotique*, 13 février 1918, p. 64.

(3) F. MESNIL. Analyse *in Bull. Institut Pasteur*, 1917, p. 650.

Quelques années plus tard, M. Leger, reprenant l'étude expérimentale du spirochète découvert par son frère et le comparant au virus humain soudanais étudié par Gambier (1) remarquait que si on ne pouvait séparer le spirochète soudanais du spirochète de la musaraigne, ils étaient cependant différents par quelques-uns de leurs caractères. Et dans son Mémoire (2) sur les spirochètes sanguicoles, présenté au premier congrès de médecine tropicale de l'Afrique occidentale, tenu à Saint-Paul-de-Loanda, en juillet 1923, M. Leger concluait : « On est ainsi conduit à soupçonner l'existence d'une spirochétose sanguine propre au Sénégal. Dans ce cas, les musaraignes et les rats, porteurs de spirochètes sanguicoles, ne seraient-ils pas les réservoirs de virus ? »

Nous avons repris à notre tour l'étude de *Spirochæta crociduræ*. Nous avons montré tout d'abord qu'il était inoculable à l'homme (3) et qu'il déterminait chez lui, une infection cliniquement du type récurrent. Mais, fait curieux et sur lequel nous avons insisté, chez nos deux sujets infectés, jamais nous n'avons constaté, aux diverses périodes de la maladie, la présence de spirochètes dans le sang par le seul examen microscopique. Cependant l'injection d'une goutte de ce sang à la souris détermina, chez cet animal, une infection sanguine avec spirochètes nombreux. Nous étions, par suite, amenés à penser que pour déceler les spirochètes du type récurrent, l'examen direct du sang n'était pas toujours suffisant et qu'il fallait recourir à l'inoculation à un animal sensible. Le spirochète de la fièvre récurrente sénégalaise se comportait peut-être comme le spirochète de la musaraigne, chez l'homme infecté expérimentalement, et l'inoculation du sang pourrait permettre peut-être de le mettre en évidence.

C'est ce que nous avons constaté chez un indigène, auprès duquel le docteur Huchard fut appelé le 28 mai dernier. Ce noir, âgé de 28 ans, habitant rue de Talmath, présentait de la fièvre (température à 40°), avec courbature, céphalée et léger subictère. L'examen direct du sang ne révéla la présence d'aucun parasite, mais une goutte de ce sang, inoculé à la souris

(1) A. Gambier. Essai de transmission aux animaux de laboratoire du spirochète de la fièvre récurrente soudanaise. *Bull. Soc. path. exotique*, mars 1923, p. 159.

(2) M. Leger. Spirochétoses sanguicoles, au Sénégal, de l'homme, de la musaraigne et de divers muridés. *Revista medica de Angola*, n° 4, fasc. IV, 1924.

(3) C. Mathis. Virulence pour l'homme du Spirochète de la Musaraigne. *C. R. Acad. des Sciences*, 4 octobre 1926, t. CLXXXV, p. 574.

grise, suffit pour faire apparaître chez cet animal, au troisième jour, des spirochètes, d'abord excessivement rares, puis plus nombreux avec lesquels nous effectuâmes un nouveau passage le 3 juin et un troisième le 10 juin.

Le camarade de chambre de ce malade, soigné également par le docteur HUCHARD, fut aussi atteint de fièvre récurrente (temp. 39°8) avec une symptomatologie très atténuée : céphalée, léger sub-ictère, pas de rachialgie. Chez lui l'examen direct du sang fut positif, mais les spirochètes étaient si rares qu'après les avoir décelés presqu'au premier coup d'œil, il fallut rechercher près d'une demi-heure pour en retrouver. Le sang de cet indigène fut également infectant pour la souris, avec laquelle nous avons réalisé très facilement, du 27 mai au 10 juin, quatre passages.

Cliniquement les deux malades ont fait une infection bénigne, mais il faut remarquer qu'ils ont été immédiatement traités par le docteur HUCHARD par des injections de novarsénobenzol. Si le diagnostic n'avait pas été fait, dès le début de l'infection, ils auraient peut-être subi le sort de l'indigène dont nous allons rapporter maintenant l'observation succincte. On verra que la spirochétose sénégalaise peut revêtir une allure très grave.

Le 29 janvier de cette année, un indigène dans le coma est ramassé sur la voie publique, par le Service d'hygiène et apporté à l'hôpital dans le service du docteur BOUGENAULT. Le malade dont la température atteint 39°6, présente un ictère généralisé surtout accusé au niveau des conjonctives. Dans l'urine retirée par sondage, on note une forte quantité de bile. A l'examen direct, le sang de ce malade montre d'assez nombreux spirochètes. On inocule immédiatement quatre souris grises qui se montrent abondamment parasitées 48 h. après. Depuis cette époque, nous entretenons le virus sur souris grises et, à la date du 10 juin, nous avons effectué sans difficultés 27 passages.

Le malade succomba quelques heures après, sans avoir repris connaissance. A l'autopsie, on constata que le foie, la rate et les reins étaient congestionnés mais sans lésions apparentes de dégénérescence. La base des deux poumons étaient également le siège d'une forte congestion et, sur la muqueuse stomacale, on remarquait un piqueté hémorragique.

Quatre poux recueillis sur le malade, à son entrée à l'hôpital, furent broyés dans un peu d'eau physiologique. Le liquide fut inoculé à deux souris dont l'une présenta deux jours après d'assez nombreux spirochètes dans le sang. Avec ce sang, on procéda à un second passage que volontairement nous n'avons pas dépassé.

Une enquête soigneusement faite par le service d'hygiène nous a appris que de nos trois indigènes, deux n'avaient jamais quitté le Sénégal et habitaient Dakar depuis plusieurs années. Le troisième, celui qui a succombé, était originaire du Fouta-Djallon, mais était au Sénégal depuis mai 1926 ; il était arrivé à Dakar, vers la fin de novembre, et logeait dans une case du quartier de Sandaga. Nous avons donc la conviction qu'il s'agit bien de trois cas autochtones de typhus récurrent.

Nous sommes ainsi, en possession au laboratoire, de quatre souches de virus récurrent d'origine humaine, trois isolées du sang de malades noirs. Nous les appellerons : souche Sandaga, souche Talmath I, souche Talmath II du nom du quartier ou de la rue habités par les malades. Notre quatrième souche provient de la malade européenne dont nous avons rapporté précédemment l'observation ; nous l'avons appelée souche Laprade, du nom de la rue habitée par la malade. Avec cette souche, nous avons effectué à la date du 10 juin 26 passages.

On remarquera que ces quatre souches s'entretiennent avec la plus grande facilité sur la souris grise. L'inoculation aux singes (cercopithèques) détermine une évolution identique. Nous nous croyons donc en droit de conclure, confirmant ainsi les vues des frères Leger, que nos quatre souches appartiennent à un même virus que nous pouvons appeler virus sénégalais, différent de *Spirochæta recurrentis*, type *obermeieri*, lequel ne s'inocule pas ou que très difficilement à la souris.

Mais ce spirochète s'identifie-t-il avec celui de la Musaraigne ? Jusqu'ici l'étude comparative que nous poursuivons ne nous a apporté aucun élément de différenciation. Toutes les expériences que nous avons faites sont en faveur de son identité avec *Sp. crociduræ*.

Le virus de la musaraigne, avec lequel nous expérimentons a été isolé à Dakar par nous-même le 6 janvier 1926. De ce jour au 18 mai, il a subi 34 passages. Le 18 mai, il a été inoculé à de jeunes lapins qui nous ont servi à l'apporter en France, sans avoir à faire de passage, au cours de la traversée en mer. Du 1er juin au 31 octobre, il a été entretenu, sur souris blanches, à l'Institut Pasteur de Paris, au laboratoire de M. Mesnil. Nous n'avons pas noté le nombre exact de passages qui ont été faits pendant cette période, mais les inoculations de souris à souris ayant été pratiquées à peu près tous les 5 jours, nous pouvons estimer qu'il a été effectué environ 30 passages. Enfin le virus a été ramené à Dakar, sur souris blanches et depuis notre retour (19 novembre) il a été reporté sur souris grises avec lesquelles nous avons effectué, à la date du 10 juin 1927, 39 passages.

Nous rapporterons ultérieurement le résultat de nos recherches. Nous avons mis notre virus de Musaraigne à la disposition de MM. CH. NICOLLE, BRUMPT et LEVADITI.

Pour l'instant, nous ne retiendrons que le fait important de l'existence à Dakar, d'un foyer endémique de typhus récurrent. Les cinq cas, tous autochtones, qui ont été observés en moins d'une année dans une ville dont la population ne dépasse pas 30.000 habitants, en constituent une preuve indéniable. Il est probable que bien d'autres cas nous échappent car, trop souvent encore, on rapporte n'importe quelle manifestation fébrile au paludisme, sans même avoir recours aux examens de laboratoire.

Institut Pasteur de Dakar.

Le Gérant : P. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.